

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. W. Schmid

Die Beeinflussung des Leberwachstums bei länger dauernder Applikation lipoidlöslicher Pharmaka

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Klaus Otto Räker
Zahnarzt aus Lemgo/Lippe

Marburg 1966

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. W. Schmid

Die Beeinflussung des Leberwachstums bei länger dauernder Applikation lipoidlöslicher Pharmaka

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

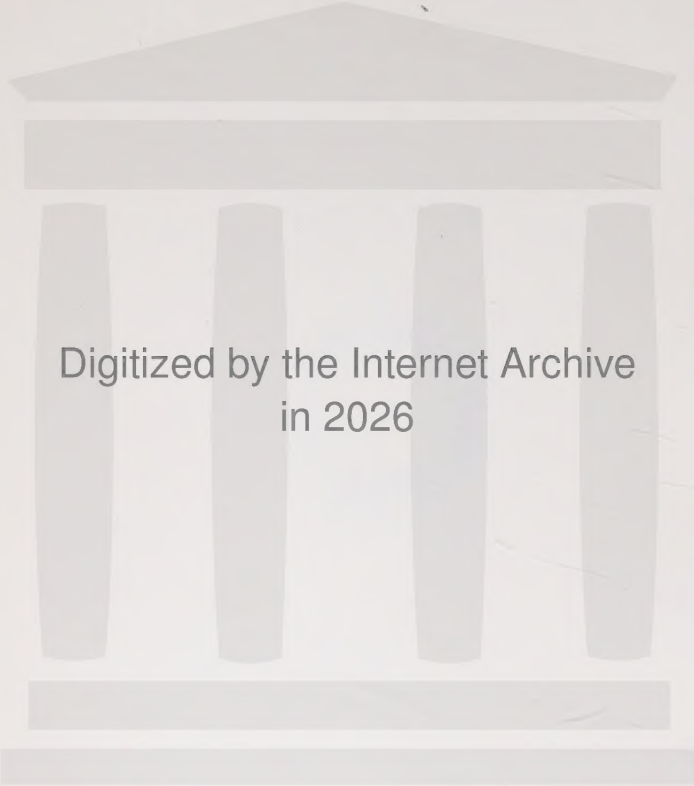
Klaus Otto Räker
Zahnarzt aus Lemgo/Lippe

Marburg 1966



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 22. Februar 1966
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof. Dr. O. Braun-Falco
Referent: Doz. Dr. W. Kunz
Correferent: Prof. Dr. Dr. H. Heuser

Meinen Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554402_0060

A. EINLEITUNG

B. METHODIK

1. Tiermaterial u. Tierhaltung
2. Präparate u. Applikationsweise
3. Gewebeentnahme u. Extraktion
 - a) Gewebeentnahme
 - b) Perchlorsäureextraktion
 - c) Lipoidextraktion
4. Bestimmung der freien Nucleotide
5. Bestimmung der Nucleinsäuren
 - a) Gesamt-Nucleinsäuren
 - b) Ribonucleinsäure
 - c) Desoxyribonucleinsäure
6. Proteinbestimmung
7. Bezugsgrößen
 - a) relatives Lebergewicht
 - b) Nucleotid-, Nucleinsäure-, Protein- u. Lipoidgehalte der Leber

C. STATISTISCHE AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE

- a) Berechnung des mittleren Fehlers
- b) statistische Sicherung der Differenzen zweier Mittelwerte
- c) Berechnung der Regression

D. EXPERIMENTELLER TEIL

- I. Der Verlauf von Lebergewicht, Protein-, Nucleinsäure-, Nucleotid- u. Lipoidgehalten während des normalen Wachstums.
 1. Die Beziehung zwischen Tiergewicht u. Lebergewicht während physiologischen Wachstums
 2. Die Zunahme der Protein-, Nucleinsäure-, Nucleotid- u. Lipoidgehalte während des physiologischen Leberwachstums
- II. Die Zunahme des Lebergewichtes, der Protein-, Nucleinsäure-, Nucleotid- u. Lipoidgehalte bei der durch Pharmaka induzierten Lebervergrößerung.
 1. Die Wirkung von Barbitursäurederivaten
 - a) Die Beeinflussung der Lebergröße
 - b) Das Verhalten von Protein-, Nucleinsäure-, Nucleotid- u. Lipoidgehalten der Leber nach Barbiturateinwirkung

- c) Prozentuale stoffliche Zusammensetzung der durch Barbiturateinwirkung vergrößerten Leber
- 2. Induzierende Substanzen anderer Stoffgruppen
 - a) Beeinflussung der Lebergröße
 - b) Das Verhalten der Protein-, Nucleinsäure-, Nucleotid- u. Lipoidgehalte der Leber
- 3. Lipoidlösliche Substanzen
 - a) Wirkung einzelner Narkotika
 - b) Wirkung einer Kombination Barbiturat/Narkotikum
 - c) Prozentuale stoffliche Zusammensetzung der durch Pharmaka der Gruppe 2 u. 3 vergrößerten Leber
- 4. Enzyminduzierende Stoffe

E. SCHLUSSFOLGERUNGEN

F. ZUSAMMENFASSUNG

G. ANHANG

Tabellen u. Literaturverzeichnis

A. EINLEITUNG

Die meisten Pharmaka, besonders wasserunlösliche lipophile Verbindungen, werden vom Körper chemisch verändert ausgeschieden. Der Mechanismus dieser Metabolisierungsreaktionen wurde in den letzten Jahren vor allem von Brodie et al. (1) untersucht und weitgehend aufgeklärt. Danach werden die meisten Pharmaka durch ein sehr komplexes Enzymsystem umgebaut, das vorwiegend im endoplasmatischen Retikulum der Leber lokalisiert ist. Es benötigt zu seiner Funktion obligat TPNH und molekularen Sauerstoff.

Noch während der Arbeiten zur Analyse der Wirkungsmechanismen beobachteten Miller et al. (2), daß die Aktivität dieser Enzyme durch bestimmte Pharmaka wie z.B. Benzpyren um ein Mehrfaches erhöht werden kann. Vor allem von Remmer (3) wurde der Vorgang dieser Aktivierung am Beispiel des Phenobarbital eingehender untersucht. Er wies nach, daß hier keine spezifische Substratinduktion vorliegt, sondern daß sich die Aktivierung weitgehend unspezifisch auf viele Reaktionen des Metabolisierungssystems erstreckt. So werden z.B. durch Phenobarbital, das selbst nur im geringen Maß hydroxyliert wird, die Enzyme der oxydativen Demethylierung, der Seitenkettenoxydation, der Hydroxylierung, der Azo- und Nitroreduktion und der Esterspaltung nahezu im gleichen Ausmaß aktiviert.

Als Ursache dieser allgemeinen Wirkungssteigerung konnte er elektronen-mikroskopisch eine quantitative Vermehrung endoplasmatischer Strukturen der Leberzelle nachweisen. Dieser elektronenmikroskopische Befund wurde später durch quantitative Bestimmungen sedimentierter Mikrosomen bestätigt.

In vorausgegangenen Untersuchungen an der Maus (4) über die Veränderungen des TPN-Systems durch die Fremdstoffmetabolisierung war aufgefallen, daß es im Laufe einer chronischen Pharmakaeinwirkung zu einem erheb-

lichen Gewichtsanstieg der Leber kommt. Geringe Lebervergrößerungen nach Pharmakaeinwirkungen bei der Ratte waren von verschiedenen Autoren beschrieben worden.

Die Gewichtszunahme betrug hier wenige Prozent und wurde allgemein als Äquivalent der Zunahme des endoplasmatischen Retikulums betrachtet. Lebervergrößerungen in dem von uns beobachteten Ausmaß konnten aber unmöglich durch alleinige Vermehrung der endoplasmatischen Strukturen bedingt sein. Als Ursache war hier eine starke Verfettung, starke Zellödeme oder eine Lebervergrößerung durch echtes Wachstum zu diskutieren.

Erste Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, durch quantitative Bestimmungen der Nucleinsäure-, Protein- und Lipoidgehalte der Leber im Verlaufe der Pharmaka-induzierten Vergrößerung des Organs diese Frage zu klären.

Durch Untersuchung einer großen Reihe von Pharmaka mit sehr unterschiedlichen Stoffeigenschaften sollte weiterhin versucht werden, Hinweise auf das erste Glied der zur Lebervergrößerung führenden Kausalkette zu erhalten. Als Ursachen kamen in Frage die Bindung des Pharmakons auf Grund seiner starken Lipophilie, der Vorgang der Stoffmetabolisierung selbst oder die dadurch ausgelöste Induktion des endoplasmatischen Retikulums. Es wurden deshalb Stoffe untersucht, die hohe Lipoidlöslichkeit besaßen, ohne metabolisiert zu werden und ohne zu induzieren (Stickoxydul und Äther), Stoffe, die sehr stark metabolisiert werden ohne zu induzieren (Hexobarbital), Stoffe, die metabolisiert werden und induzieren (Benzpyren), sowie Stoffe, die stark induzieren, ohne nennenswert verändert zu werden (Phenobarbital).

B. METHODIK

1. Tiermaterial und Tierhaltung.

Bei unseren Versuchen wurden männliche Albinomäuse aus der Zucht Z 2 der Bundesforschungsanstalt Tübingen und der Zuchtanstalt Kisslegg/Allgäu verwendet. Das Anfangsgewicht der Mäuse betrug durchschnittlich 20 - 21 Gramm. Die Mäuse wurden in Gruppen von 10 - 20 Tieren in Makrolonkäfigen gehalten. Sie wurden mit Latzfutter ad libitum ernährt. Die Kontrolltiere erhielten Leitungswasser, die Versuchstiere Leitungswasser mit Pharmakazusatz.

2. Präparate und Applikationsweise.

Bei der Mehrzahl der Versuche erfolgte die Medikation durch Lösung der Substanzen im täglichen Trinkwasser. In Vorversuchen wurde eine durchschnittliche Trinkmenge von 5 ml Wasser pro Tier als täglicher Bedarf ermittelt. Um eine Dosierung von 200 mg/kg Körpergewicht zu erzielen, mußte 1 g der zu prüfenden Substanz in 1 Liter Wasser gelöst werden. Die einzelnen Versuchslösungen wurden täglich frisch angesetzt.

Die Barbitursäurederivate und andere basische Substanzen wurden in Form der Natriumsalze gelöst und in folgenden Dosierungen verabfolgt:

- | | |
|--|-------------------|
| 1. Phenobarbital (Luminal [®]) | 100 bzw. 200mg/kg |
| 2. N-Methyl-äthyl-phenyl-barbital
(Prominal [®]) | 200 mg/kg |
| 3. (Pentobarbital [®]) | 200 mg/kg |
| 4. Cyclobarbital (Phanodorm [®]) | 200 mg/kg |
| 5. Hexobarbital (Evipan [®]) | 150 mg/kg |
| 6. Na-Salz der N-Methyl- β -bromallyl-isopropyl-
barbitursäure (Eunarcon [®]) | 200 mg/kg |
| 7. Barbital (Veronal [®]) | 200 mg/kg |
| 8. Barbitursäure | 200 mg/kg |
| 9. 3-Methyl-5,5-phenyläethylhydantoin
(Mesantoin [®]) | 200 mg/kg |
| 10. 1-p-Chlorbenzhydryl-4 m -methylbenzyl-
piperazin (Bonamine [®]) | 200 mg/kg |

Substanzen, die sich in Wasser nicht lösen ließen, wurden in ölig oder alkoholischer Lösung peroral mit der Schlundsonde verabfolgt oder subkutan bzw. intraperitoneal injiziert.

Im einzelnen waren es folgende Pharmaka:

1. DDT (Öl) i.p. 3,4 mg/kg
2. Hexachlor (Öl) p.o. 3,4 mg/kg
3. Methylcholanthren (Öl) p.o. 3,4 mg/kg
4. Benzpyren (Öl) p.o. 3,4 mg/kg
5. Hydrocortison (Öl und Alkohol) i.p. 100 mg/kg
6. Biotin (Aqua dest) i.p. 2 mg/kg

Das Narkotikum Halothan wurde mit einem Verdampfer der Firma Draeger verabfolgt. Die Narkosedauer betrug bei einer Halothankonzentration von 1 % eine Stunde pro Tag. Die Tiere wurden dazu in auf 20 Grad temperierte Exsikatoren gebracht, die vom Halothan-Luftgemisch durchströmt wurden.

3. Gewebeentnahme und Extraktion.

a. Gewebeentnahme.

Die Tiere wurden nach Betäubung mit Äther dekapitiert. Nach vollständigem Entbluten wurde die Leber im Kühlraum (0 Grad) herauspräpariert.

Das Gewicht der Leber wurde in den Versuchsreihen, bei denen nur Protein-, Lipid- und Nukleinsäure-Gehalte ermittelt werden sollten, auf einer Balkenwaage (Sartorius) als Frischgewicht bestimmt. Wurden auch die labilen Pyridin-Nukleotide analysiert, wurde die Leber zum Frierstop in flüssige Luft überführt und im tiefgefrorenen Zustand abgewogen.

Bei Parallelbestimmungen nach beiden Methoden lagen die Gewichtsdifferenzen innerhalb der Schwankungsbreite der Normwerte.

b. Perchlorsäureextraktion.

Sofort nach der Bestimmung des Gesamtgewichtes wurden die Lebern in einer mit flüssiger Luft gekühlten Stahlstanze (V_2A) tablettiert. (5)
Etwa 500 mg schwere Anteile der Tablette wogen wir schnell auf einer Torsionswaage. Diese wurden dann in vorgekühlte Gefäße mit eiskalter 3,3 %iger Perchlorsäure gebracht. Zur Gewährleistung einer vollständigen Extraktion der säurelöslichen Nucleotide wurden die pulverisierten Leberanteile mit Hilfe eines Magnetrührers homogenisiert (30 Min.). Danach wurde bei 8 000 U./Min. 20 Minuten zentrifugiert. Der Überstand wurde zur Bestimmung der Gesamt-Nucleinsäuren und der freien Pyridin-Nucleotide dekantiert und in der Kälte aufbewahrt.

c. Lipoidextraktion.

Die Zentrifugate der 3,3 %igen Perchlorsäureextraktion wurden nach dem Verfahren von Schmidt u. Thannhauser (6) mit 10 ml Äther-Äthanol (1 : 3) homogeniert und auf einem Magnetrührer 30 Minuten extrahiert. Die Äther-Äthanol-Phase wurde in Schälchen abgegossen, die mit 0,01 mg Genauigkeit tariert worden waren. Im Vakuum-Ofen wurde dann das Äther-Äthanol-Gemisch bis zur Gewichtskonstanz abgedampft. Die Fettmenge pro Leberanteil ergab sich aus der Differenz des Leergewichtes der Schälchen und aus dem Gewicht nach dem Verdampfen des Äther-Äthanols. Der Niederschlag nach der Lipoidextraktion wurde bis zur Extraktion mit 6 %iger Perchlorsäure im Tiefkühlfach aufbewahrt.

4. Bestimmung der freien Nucleotide.

Zur Bestimmung der freien Nucleotide wurde 0,1 ml des 3,3 %igen Perchlorsäureextraktes mit 1,9 ml Aqua dest. verdünnt und gegen Aqua dest. als Leerwert in Quarzküvetten von 1 cm Schichtdicke bei 260 m μ im Zeiss-Photometer PQM II gemessen.

Durch Messung der Extinktion bei 260 m μ wurden summarisch alle freien Nucleotide erfaßt. Da die einzelnen Komponenten des freien Nucleotid-Pools verschiedenen molare Absorptionsgrößen bei 260 m μ besitzen, wurden zu einer annähernd quantitativen Berechnung eine Eichkurve mit einem der normalen Leber ungefähr entsprechenden Nucleotid-Gemisch aufgenommen. Aus dem auf diese Weise ermittelten molaren Extinktionskoeffizienten errechneten wir den Multiplikationsfaktor 2 500. Die Formel zur Berechnung der Konzentration pro 1 g Leber war demnach

$$\frac{\text{Extinktion} \times 2\,500}{\text{Frischgewicht}} = \text{mg freie Nucleotide.}$$

Der Gesamtgehalt der Leber ergab sich aus Konzentration x Lebergewicht.

5. Bestimmung der Nucleinsäuren.

Der Niederschlag nach der Lipoidextraktion wurde mit 6 %iger Perchlorsäure 30 Minuten mit Magnetrührern homogeniert. Vor der weiteren Verwendung zur Bestimmung der Gesamtnucleinsäuren, der Ribonucleinsäure und der Desoxyribonucleinsäure entnahmen wir 0,4 ml des Homogenats zur Proteinbestimmung. Dann wurden die Homogenate in Zentrifugengläsern gewogen, 15 Minuten im kochenden Wasserbad hydrolysiert und im Kältebad abgekühlt. Bei erneutem Wiegen wurde die verdampfte Flüssigkeitsmenge durch Aqua dest. ausgeglichen. Den Überstand zur weiteren Verwendung erhielten wir durch 10-minütiges Zentrifugieren bei 3 000 U./Min. Aus dem hydrolysierten Überstand wurden spektrometrisch die Gesamt-Nucleinsäuren und mit speziellen Farbreaktionen die DNS und RNS bestimmt.

a. Gesamt-Nucleinsäuren.

Dem Überstand wurden 0,05 ml entnommen und mit 1,95 ml Aqua dest. verdünnt. Gegen Aqua dest. als Leerwert

wurde mit dem Zeiss Photometer bei 260 m μ mit Quarz-Küvetten von 1 cm Schichtdicke gemessen. Der Extinktionskoeffizient wurde hier mit Hilfe von Hefe-RNS und DNS-Hydrolysaten ermittelt. Der Faktor betrug 8 400. Weitere Umrechnung auf die Absolutwerte erfolgte wie unter Absatz 4.

b. Ribonucleinsäure.

Zur Bestimmung der RNS benutzten wir die Methode nach W. Mejbaum (7) : Orcinreaktion.

Ansatz: 0,2 ml Extrakt
 1,8 ml Aqua dest.
 2,0 ml Orcinreagens

Leerwert: 2,0 ml Aqua dest.
 2,0 ml Orcinreagens

Zusammensetzung der Orcinreagens: 50 mg Orcin in 25 ml Stammlösung (= 70 mg CuCl₂ · 2 H₂O in 1 000 ml HCL D₁,19).

Zur Ermittlung der Absolutwerte wurden Eichkurven unter gleichen Vorbedingungen hydrolysierten Hefe-Nucleinsäuren sowie von Adenosin-, AMP und Cytidin-Mono-Phosphat aufgenommen. Die aus den Kurven berechneten Extinktions-Koeffizienten von Nucleinsäuren und einem Gemisch aus gleichen Teilen Purin- und Pyrimidin-Nucleotiden stimmten annähernd überein. Der Extinktionsfaktor zur Berechnung der RNS-Werte wurde aus den Mittelwerten berechnet;

F = 11500.

c. Desoxyribonucleinsäure.

Mit der Diphenylaminreaktion (8) wurde die DNS bestimmt.

Ansatz: 1,0 ml Extrakt
 2,0 ml Diphenylaminreagens
Leerwert: 3 ml " "

Zusammensetzung der Diphenylaminreagens: 4 g Diphenylamin p.a. in 400 ml Eisessig gelöst und 11 ml H_2SO_4 p.a. konz. zugesetzt. Zur Ermittlung der Absolutwerte wurde eine Eichkurve aus gleichen Teilen Purin- und Pyrimidin-Desoxyribotiden aufgenommen. Aus den Eichwerten wurde ein Faktor von 2260 errechnet.

Beide unter b. und c. beschriebenen Ansätze wurden 10 Minuten ins kochende Wasserbad gestellt. Die Abkühlung erfolgte im Kältebad. Die Versuchslösungen wurden in Küvetten aus optischem Spezialglas von 1 cm Schichtdicke im Zeiss-Photometer PMQ II gemessen. Die RNS wurde bei 660 m μ , die DNS bei 600 m μ bestimmt.

6. Proteinbestimmung-Biuretmethode (9).

Nach der Lipoidextraktion und dem Homogenisieren mit 6 %iger Perchlorsäure entnahmen wir 0,4 ml des Homogenats. Zu diesen 0,4 ml setzten wir 4,6 ml einer n/10 NaOH und 5 ml Biuretreagens hinzu. Als Leerwert dienten 5 ml Aqua dest. und 5 ml Biuretreagens. Nach gründlichem Mischen blieb der Ansatz eine Stunde lang stehen. Dann wurde 10 Minuten bei 3 000 U./Min. zentrifugiert. Im Zeiss-Photometer PMQ II wurde bei 560 m μ in Küvetten von 2 cm Schichtdicke gemessen.

Um eine mögliche Fehlerquelle durch unspezifische Trübung auszuschließen, wurde nach dem Vorschlag von Klingenberg (persönliche Mitteilung) die spezifische Färbung durch Zugabe von KCN gelöscht. Die gemessene der Trübung entsprechende Restextinktion wurde vom 1. Messwert abgezogen.

Unter Berücksichtigung der Verdünnungsverhältnisse betrug der Faktor zur Berechnung der Absolutwerte 2060.

7. Bezugsgrößen.

a. Relatives Lebergewicht.

Da das Wachstum der Tiere bei Versuchsbeginn noch nicht abgeschlossen war, konnten zur Beurteilung einer Leber-

gewichtszunahme nicht die absoluten Lebergewichte verglichen werden, sondern die Leber-Körpergewichtsrelation. Nach früheren Untersuchungen (9) folgt die Leber-Körpergewichtsrelation im untersuchten Gewichtsbereich bei Aufzeichnung im doppelten logarithmischen Maßstab einer Geraden; daher war es berechtigt, das relative Lebergewicht =

$$\frac{\text{Lebergewicht in mg}}{\text{Mausgewicht in g}}$$

als konstante Größe anzunehmen und als Vergleichsbasis zu benutzen. Um ein den realen Größenordnungen entsprechendes Bild von dem absoluten Ausmaß des Wachstums der Leber bei allen Versuchstieren zu erhalten, wurde außer dem auf 1 g Körpergewicht bezogenen Lebergewicht auch das Lebergewicht einer Standardmaus (25 g Körpergewicht) errechnet.

b. Nucleotid-, Nucleinsäure-, Protein- und Lipidgehalte der Leber.

Die einzelnen Gehalte der verschiedenen Leberbausteine wurden einmal, um eine anteilmäßige Verschiebung erkennen zu können, auf 1 g Lebergewicht bezogen. Um eine absolute Zu- oder Abnahme der Gesamtgehalte feststellen zu können, wurden außerdem die einzelnen Gesamtgehalte der Leber berechnet. Verschieden große Tiere konnten dadurch untereinander verglichen werden, daß auch hier (wie unter a. beschrieben) alle Größen auf ein 25 g schweres Tier reduziert wurden.

C. STATISTISCHE AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE.

a. Berechnung des mittleren Fehlers.

Für alle Kollektive wurden die mittleren Fehler der Einzelwerte und die mittleren Fehler der Kollektivmittelwerte berechnet. In den Tabellen und Abbildungen ist, wenn nicht besonders erwähnt, das Sigma der Mittelwerte angegeben.

$$M = \sqrt{\frac{(X - X_1)}{n(n-1)}}$$

b. Statistische Sicherung der Differenzen zweier Mittelwerte.

Die Differenz der Gruppenmittelwerte zum Kontrollmittelwert wurden auf Grund der t-Verteilung ermittelt. Die p-Werte wurden den Tabellen von Geigy (10) entnommen. Als statistisch gesichert nahmen wir einen p-Wert von 0,05 an. Zur Errechnung der p-Werte wurde einmal das Gesamtkollektiv (n = 120) zum anderen eine gleich große Kontrollgruppe zu Grunde gelegt. Beide Werte sind in den Tabellen angegeben.

c. Berechnung der Regression.

Nach Ther (11) ergab sich als Ausdruck der Beziehung zwischen einer unabhängigen veränderlichen Größe und der von dieser Größe abhängigen Veränderlichen eines Koordinaten-Systems

$$\bar{y} = bx + a.$$

Die Errechnung erfolgt unter Berücksichtigung verschiedener Hilfsgrößen (siehe Lit. (11)).

D. EXPERIMENTELLER TEIL.

I. Der Verlauf von Lebergewicht, Protein-, Nuclein-säure-, Nucleotid- und Lipoidgehalten während des normalen Wachstums.

Die Untersuchungen über die Auslösung einer Lebervergrößerung bei Applikation von Pharmaka mußten aus methodischen Gründen bei noch nicht vollausgewachsenen Tieren (ca. 20 g) begonnen werden. Als quantitatives Maß der pharmakabedingten Organvergrößerung konnten wir daher nicht die absolute Zunahme der Lebergesamtwichte benutzen, sondern es mußte die Überschreitung der durch normales Wachstum bedingten Organzunahme ermittelt werden.

1. Die Beziehungen zwischen Tiergewicht und Lebergewicht während des physiologischen Wachstums.

Nach vorausgegangenen Untersuchungen (12) besteht innerhalb des Gewichtsbereiches der von uns untersuchten Tiere (20 - 35 g) eine lineare Beziehung zwischen Tier- und Lebergewicht. Bei 90 unbehandelten 18 - 36 g schweren Tieren wurde eine lineare Regression mit einem Anstiegswinkel von 45 Grad gefunden. Das relative Lebergewicht war demnach für alle Tiere konstant: 50 mg pro g Körpergewicht.

Bei den eigenen Untersuchungen an 120 Kontrolltieren konnte diese Gesetzmässigkeit bestätigt werden. Auch hier betrug der Anstiegswinkel der Regressionsgeraden 45 Grad. Das relative Lebergewicht lag mit 53,9 hier etwas höher, da aus methodischen Gründen (Entnahme der Leber durch Frierstop) das Untersuchungsgut nach einem Ätherrausch entnommen wurde.

Zur Beurteilung der induktiven Lebervergrößerung eignet sich der Vergleich der relativen Lebergewichte von Kontroll- und Versuchsgruppe. In den nachfolgenden Tabellen und Abbildungen wurde deshalb vorwiegend diese Größe angegeben. Um einen plastischeren Eindruck von dem absoluten Ausmaß der induktiven Lebervergrößerung zu erhalten, wurden außerdem die auf 1 g Tiergewicht

bezogenen relativen Lebergewichte auf ein 25 g schweres Tier (Normtier) umgerechnet. Auf Grund des linearen Verlaufs der Leberregression ist dieses Verfahren zulässig.

2. Die Zunahme der Protein-, Nucleinsäure-, Nucleotid- und Lipoidgehalte der Leber während des physiologischen Leberwachstums.

Für die Beurteilung der Zunahme der einzelnen Leberzellbausteine beim pharmakainduzierten Wachstum mußte erst analysiert werden, wie sich die einzelnen Zellkomponenten während des physiologischen Wachstums verhalten. Darüber liegen bisher keine systematischen Untersuchungen vor. Bei vergleichenden Analysen wird im Allgemeinen eine prozentual gleichbleibende Zusammensetzung der einzelnen Leberzellbausteine vorausgesetzt. Nach histometrischen Analysen (13) des Organwachstums mußte diese Annahme jedoch überprüft werden.

Wir errechneten daher aus dem Kollektiv der 120 Kontrolltiere die Regression zwischen Körpergewichtszunahme und Zunahme der analysierten Leberzellkomponenten. Es fand sich auch hier für alle Komponenten ein linearer Verlauf. Der Anstiegswinkel war dagegen verschieden groß (Abbildung 1).

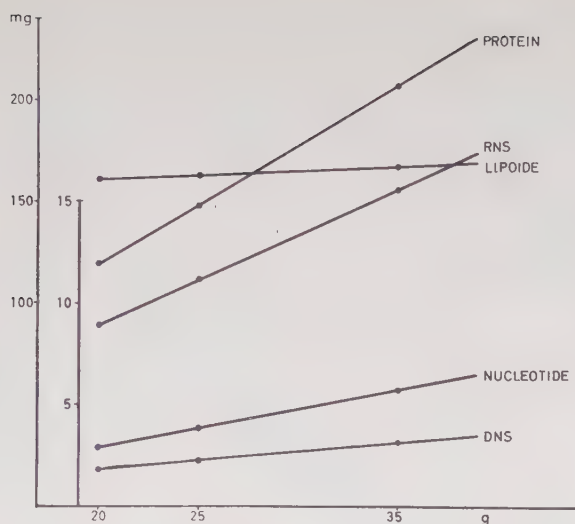
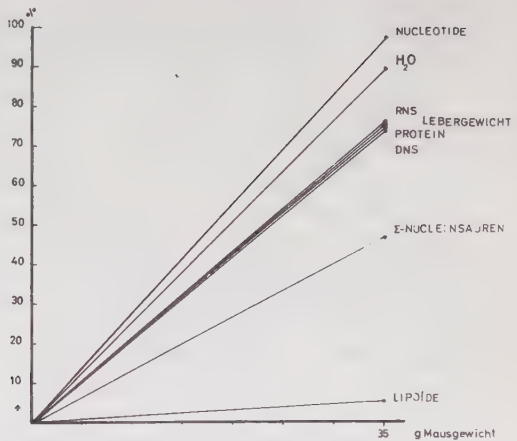


Abb. 1. Regressionsgeraden der einzelnen Leberzellbausteine.

Zur besseren Vergleichbarkeit sind aus den in Abbildung 1 dargestellten absoluten Größen für jede einzelne Komponente die prozentuale Zunahme während der Wachstumsphase eines Tieres von 20 g auf 35 g in Abbildung 2 dargestellt.

Abb. 2.

Prozentuale
Zunahme der
einzelnen Leber-
zellbausteine
während einer
Wachstumsphase
von 20 g auf
35 g Körperge-
wicht.



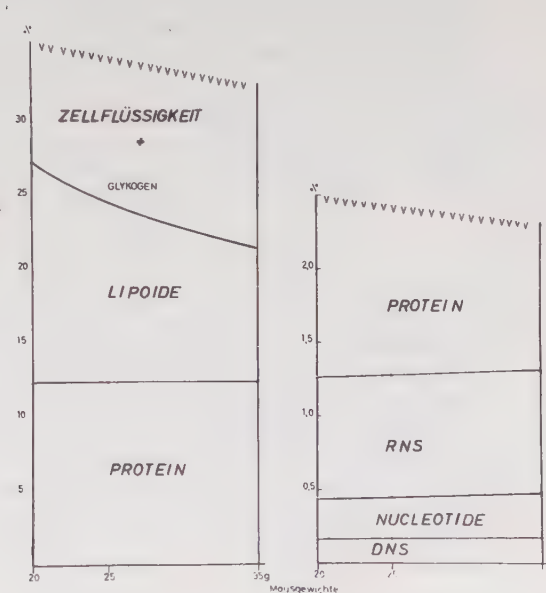
Danach nehmen während des physiologischen Organwachstums die quantitativ bedeutsamsten Zellbausteine linear und der Organvergrößerung annähernd parallel laufend zu. Eine Ausnahme bilden lediglich der Lipoidgehalt, der sich nur um 5,4 % erhöht, und die freien Nucleotide, die mit 97,2 % stärker zunehmen als alle anderen Komponenten.

Mit zunehmender Vergrößerung der Leber bleiben die prozentualen Anteile von DNS, RNS und Protein nahezu gleich. (Abb. 3) Der Anteil der Zelllipide nimmt sehr stark und asymptotisch verlaufend ab. Die freien Nucleotide nehmen leicht zu; ganz beträchtlich ist dagegen die Vergrößerung des relativen Anteils des Zellwassers. Dazu muß einschränkend gesagt werden, daß

bei unseren Untersuchungen der Glykogengehalt, der bis zu 3 % der Leber betragen kann, nicht mit analysiert wurde. Da der Glykogenbestand der Leber nach früheren Untersuchungen jedoch sehr konstant ist, kann man mit Sicherheit einen erhöhten Hydrationsgrad der großen Leber annehmen.

Abb. 3.

Prozentuale Zusammensetzung der Leber während des physiologischen Wachstums.



Bei der summarisch aus den Äther-Äthanol-Extrakten gravimetrisch bestimmten Lipoidfraktion der Normalleber handelt es sich nach orientierenden Analysen nur zu einem geringen Teil um Neutralfett. (Verteilung zwischen Aceton-, Methanol- und Petroläther). Der bei weitem überwiegende Teil besteht aus Phospholipiden, also aus Strukturanteilen der Zellmembran. Da die normale Leber fast ausschließlich durch Zell-

vergrößerung wächst (13), dürfte der Abfall der Lipoide darauf zurückzuführen sein, daß sich die Oberfläche beim Volumenwachstum relativ weniger vergrößert als der Zellinhalt. Der asymptotische Abfall der Zellipoidfraktion entspricht annähernd dem Abfall der Oberflächen-Volumen-Relation bei der Kugelvergrößerung.

II. Die Zunahme des Lebergewichtes, der Protein-, Nucleinsäure-, Nucleotid- und Lipoidgehalte bei der durch Pharmaka induzierten Lebervergrößerung.

Für jede Substanz wurden Ausmaß und zeitlicher Verlauf von Lebervergrößerung, Protein-, Nucleinsäure-, Nucleotid und Lipoidgehaltszunahme bestimmt. Als Bezugsgrößen dienten dabei die im vorausgegangenen Abschnitt (D_1 , 2) angegebenen Größen gleich schwerer unbehandelter Tiere. Alle Absolutwerte wurden, wie oben erwähnt, auf eine 25 g schwere Maus umgerechnet. Bei der Beurteilung der relativen Anteile der einzelnen Leberzellbausteine an den durch Pharmaka vergrößerten Lebern wurden sinngemäß die Stoffwerte gleich großer Normaltiere als Vergleichsgrundlage benützt.

1. Die Wirkung von Barbitursäurederivaten.

Ausmaß und verlauf der Induktion des endoplasmatischen Reticulums sowie die Stoffmetabolisierung sind am eingehendsten bei den Derivaten der Barbitursäure untersucht worden. Es war naheliegend, die Frage eines Zusammenhanges zwischen der Induktion bzw. der Metabolisierung und der Lebervergrößerung bei dieser Stoffgruppe zu prüfen. In der Übersichtstabelle I sind die induktiven Eigenschaften und die Metabolisierung der geprüften Substanzen nach Literaturangaben (14) und eigenen Untersuchungen zusammengestellt.

T a b e l l e I

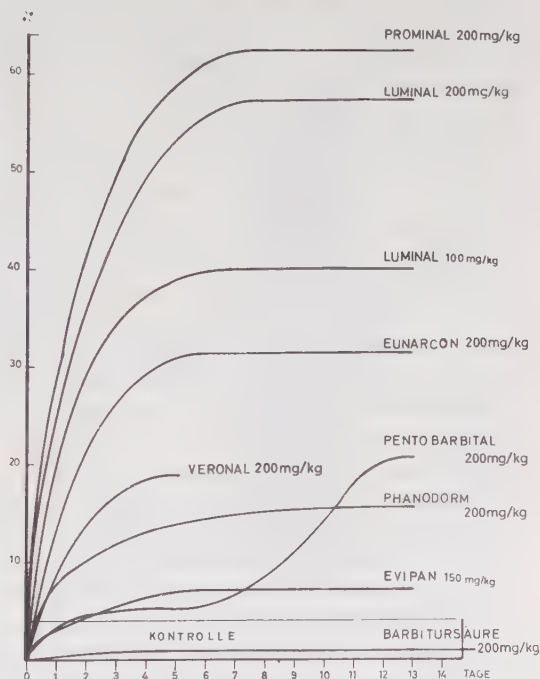
Substanz	Verkürzung der Evipan- Schlafzeit	Oxydation	Induktion	TPNH- Oxydase	Aktivie- rung mikro- somal- er Enzyme
Eunarcon	++++			++	++++
Coramin	+++	+++		++++	++++
Pento- barbital	+++	++		++	++++
Luminal	++++	++++	++++	++++	++++
D D T	+++				++++
Phanodorm	++			++	++++
Prominal	+++			++	++++
Mesantoin	++	++			++
Doriden	+	++			++++
Halothan			0	0	0
Chloroform			0	0	0
Äther				0	0
Benzpyren	+		+	++	+++
Methyl - cholanthren	+		+	++	+++
Barbitursäure	--			0	0
Trapanal	+++	+++		++	+++

a. Die Beeinflussung der Lebergröße.

Bei täglicher Verabreichung der in Tabelle I genannten Barbitursäure-Derivate mit dem Trinkwasser nahm das relative Lebergewicht aller Versuchsgruppen zu. Das Ausmaß der Vergrößerung war jedoch sehr unterschiedlich. Abbildung 4 gibt einen Überblick vom zeitlichen Verlauf und Ausmaß der Lebervergrößerung.

Abb. 4.

Veränderung
des relativen
Lebergewichts
bei Appli-
kation von
Barbitur-
säure-Deri-
vaten.



Bei Luminal (200 mg/kg) setzt der Gewichtsanstieg bereits am 1. - 2. Tag ein und erreicht schon nach wenigen Tagen. Höchstwerte von 90 mg/g. Das entspricht fast einer Verdopplung des Lebergewichtes. Wirkungsbeginn und Wirkungsgröße sind dosisabhängig. Eunarcon

(200 mg/kg) und Veronal (200 mg/kg) wirken weniger stark; die Lebervergrößerung setzt hier erst später ein und erreicht maximal um 40 - 50 % höhere Werte als die Kontrolltiere. (Ähnliche Wirkung erzielt eine Luminaldosis von 50 mg/kg Körpergewicht.) Noch schwächer wirken Phanodorm (200 mg/kg) und Pentobarbital (200 mg/kg) mit etwa 20 %iger Lebervergrößerung. Evipan (150 mg/kg) führt auch bei langdauernder Verabfolgung größtmöglicher Dosen nur zu einer geringen Erhöhung des relativen Lebergewichtes. Die Werte lagen regelmäßig an der oberen Grenze des Streubereiches der Normwerte. Eine ähnlich schwache Wirkung zeigte sich auch in der Barbitursäure-Versuchsgruppe.

b. Das Verhalten von Protein-, Nucleinsäure-, Nucleotid- und Lipidgehalten der Leber nach Barbiturateinwirkung.

Die Protein-, Nucleinsäure-, Nucleotid- und Lipidgehalte stiegen bei allen Barbituraten der Lebervergrößerung prallellaufend an. Als Beispiele sind in Abbildung 5 und 6 die verläufe der stark wirksamen Derivate Prominal und Luminal, in Abbildung 7 und 8 des mittelstark wirksamen Eunarcon und des Pentobarbital, in Abbildung 9 des sehr schwach wirksamen Evipan aufgezeichnet.

Um absolute Größe und Sequenz des Anstiegs der einzelnen Komponenten vergleichbar darzustellen, wurden in Abbildung 5 und 6 alle Messgrößen unter Verwendung einer logarithmischen Ordinate zusammengefaßt. Da sich die Gehalte von DNS und freien Nucleotiden, von RNS, von Protein, von Lipoiden und vom Lebergewicht annähernd durch Zehner-Potenzen unterscheiden (1:10:100:1000), gibt diese Darstellung neben den absoluten Größen (linke Seite) gleichzeitig die ungefähren prozentualen Veränderungen der einzelnen Komponenten wieder. Exakte Daten über die prozentuale Zunahme der einzelnen Zellbestandteile und über ihren Anteil an der Gesamtleber sind in dem Säulendiagramm der rechten Bildseite angegeben.

Wie bei den drei als Beispiel angeführten Derivaten der Barbitursäure stiegen bei sämtlichen leberwachs-
tumsinduzierenden Barbituraten alle Zellbestandteile
nahezu gleichzeitig an. Bei den meisten Versuchsreihen
waren bei der ersten Analyse Nucleotid- und Lipoidge-
halte am stärksten erhöht; es folgten RNS- und Protein-
gehalte. Deutlich später stieg der DNS-Gehalt an.
Diese Sequenz war zwar vereinzelt sehr stark, konnte
jedoch allgemein nicht gesichert werden.

PROMINAL - 200 mg/kg

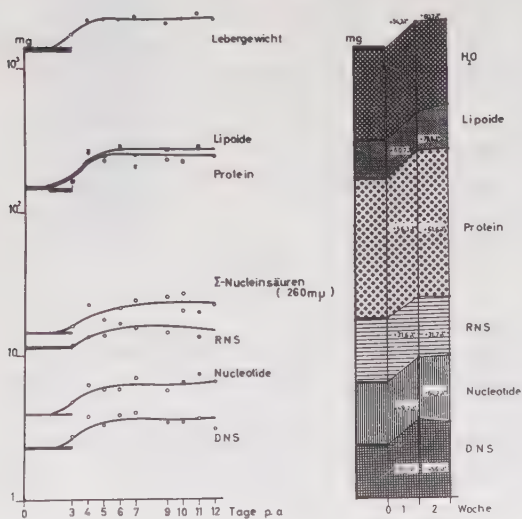


Abb. 5. Das Verhalten des Lebergewichtes und der Leber-
zellbausteine während der Applikation von Prominal.

Die angegebenen Prozentwerte sind Mittelwerte der einzelnen
Analysen der 1. und 2. Woche.

Ausgefüllte Kreise (Kästchen) = nicht signifikante Werte.
($p > 0,05$)

Weiß Kreise (Kästchen) = signifikante Werte.

($p < 0,05$)

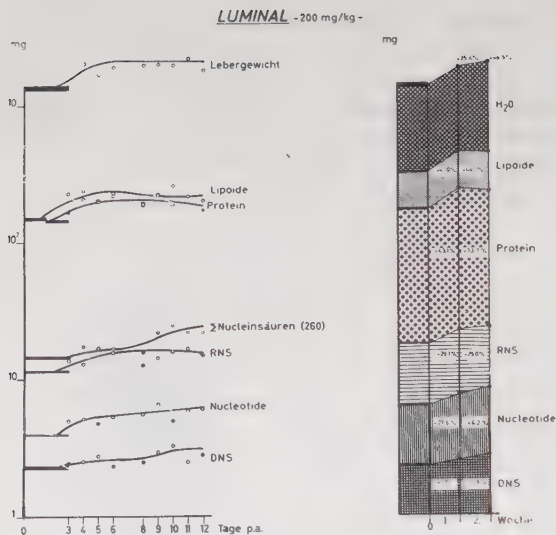


Abb. 6. Das Verhalten des Lebergewichtes und der einzelnen Leberzellbausteine während der Applikation von Luminal.

Die angegebenen Prozentwerte sind Mittelwerte der einzelnen Analysen der 1. und 2. Woche.

Ausgefüllte Kreise (Kästchen) = nicht signifikante Werte ($p > 0,05$)

Weiß Kreise (Kästchen) = signifikante Werte ($p < 0,05$)

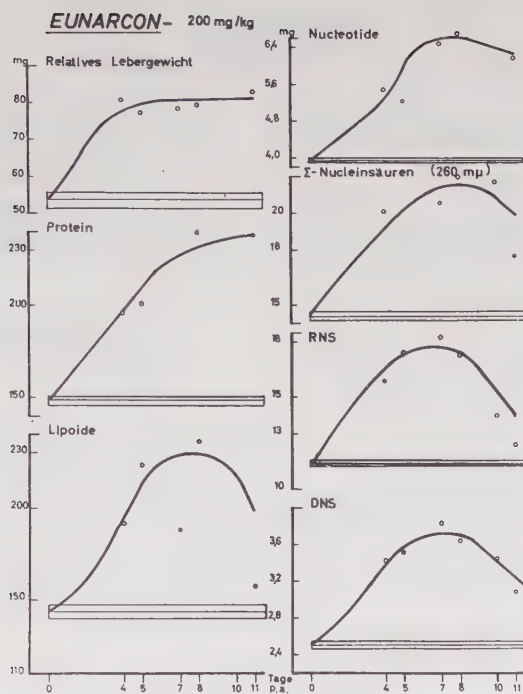
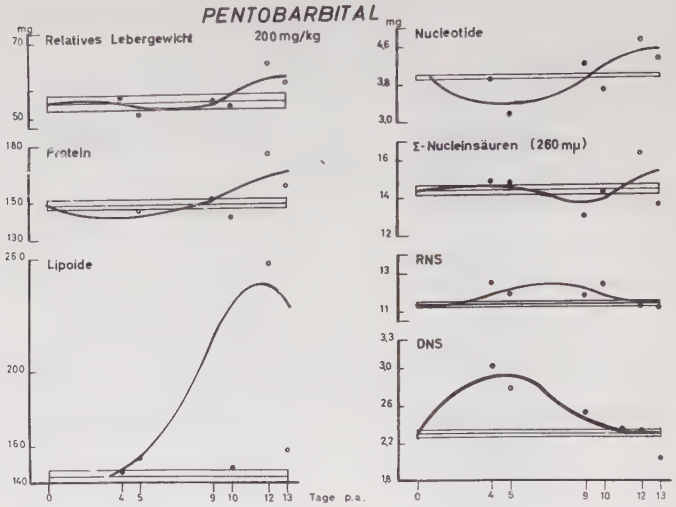


Abb. 7. Der Verlauf von Lebergewicht und Leberzellbausteinen während der Applikation von Eunarcon und

von Pentobarbital Abb. 8.



EVIPAN -150 mg/kg-

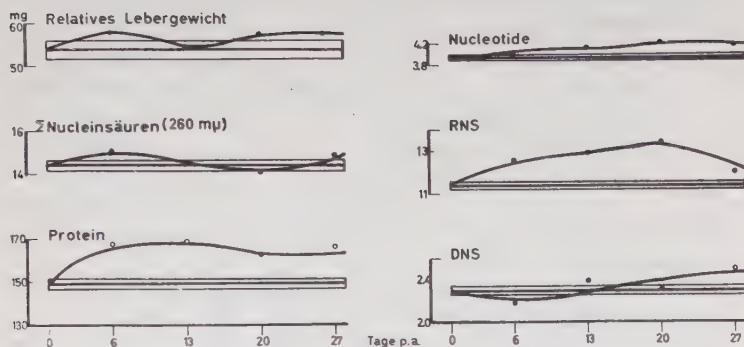


Abb. 9. Das Verhalten des Lebergewichtes und der Leberzellbausteine während der Applikation von Evipan.

Ausgefüllte Kreise = nicht signifikante Werte ($p > 0,05$)
 Weiße Kreise = signifikante Werte ($p < 0,05$)

c. Prozentuale stoffliche Zusammensetzung der durch Barbiturateinwirkung vergrößerten Leber.

Die Analyse der Zellbausteine ergab mit Sicherheit, daß die Lebervergrößerung durch Barbituratgabe nicht auf Gewebsödem oder auf Verfettung beruht, sondern daß es zu einer der Organvergrößerung parallellaufenden Vermehrung der Leberzellbausteine kommt.

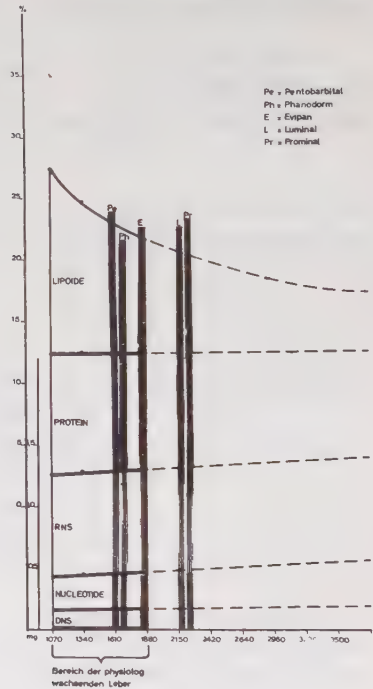
Für die funktionelle Deutung der Organvergrößerung war es von Interesse, ob hier ein echtes proportioniertes Wachstum vorlag, das den einleitend (s. Abschnitt DI_2) dargestellten Gesetzmäßigkeiten des physiologischen Wachstums folgt.

Wir verglichen daher, ob die relativen Anteile der durch Pharmaka vergrößerten Leber einer entsprechend großen

Leber bei normalen Wachstum entspricht. In Abbildung 10 sind die relativen, prozentualen Stoffgehalte von induktiv vergrößerten Lebern in das in Abbildung 3 dargestellte Diagramm des normalen Wachstumsverlaufes eingetragen.

Abb. 10.

Die prozentuale Zusammensetzung der durch Barbiturateinwirkung veränderten Leber verglichen mit der Zusammensetzung der normalen Leber.



Bei den wenig vergrößerten Lebern war ein direkter Vergleich mit den Normallebern möglich. Um eine Beurteilung stark vergrößerter Lebern, (z.B. nach Prominal-Gabe) die die natürlich vorkommenden Organgrößen überschritten, zu ermöglichen, wurden die im Bereich zwischen 1000 und 2000 mg Lebergewicht linear verlaufenden Regressionen in den Bereich

größerer Lebern extrapoliert.

Die Abbildung verdeutlicht, daß die stoffliche Zusammensetzung der normalen Leber entspricht. Es handelt sich also um ein proportioniertes Wachstum. Ein Tier entwickelt unter der Pharmakaeinwirkung eine stofflich normal zusammengesetzte Leber, die einem weit aus schwererem Tier entsprechen würde. Lediglich der Lipoidanteil ist bei induzierenden Barbituraten deutlich erhöht. Es dürfte ein Äquivalent der Vergrößerung der Smooth-Membrans des endoplasmatischen Retikulums darstellen, die ja wahrscheinlich als eingestülpte Zellmembranschläuche angesehen werden können.

Die stoffliche Zusammensetzung der sehr stark vergrößerten das physiologische Maß übersteigenden Lebern folgt den extrapolierten Regressionsgeraden nicht. Hier erfolgt die Vergrößerung vorwiegend durch Vermehrung des Protein- und Lipoidanteils; DNS und RNS bleiben demgegenüber zurück. Dieses Resultat steht im Einklang mit den histometrischen Analysen (15), aus denen hervorgeht, daß das Organwachstum hier fast ausschließlich auf einer Volumenvermehrung der Einzelzelle beruht. Der sehr starke Lipoidanteil dürfte auch hier Ausdruck der sehr stark vermehrten Smooth-Membrans sein. Es muß allerdings in Frage gestellt werden, ob die lineare Regression über einen Grenzwert von 1500 - 1600 mg Lebergewicht zulässig ist.

2. Induzierende Substanzen anderer Stoffgruppen.

Außer den Barbitursäurederivaten werden die mikrosomalen "Entgiftungs"-Systeme der Leber noch durch eine Reihe anderer Verbindungen aus verschiedenen Stoffklassen aktiviert. Die Aktivitätssteigerung ist teilweise mit einer quantitativen Vermehrung des endoplasmatischen Retikulums verbunden. Die verfügbaren Daten über die Aktivierungs- und Induktionseigenschaften der geprüften Substanzen finden sich in Tabelle I.

a. Beeinflussung der Lebergröße.

Auch die Substanzen dieser Gruppe, deren gemeinsame Eigenschaft die Fähigkeit zur Aktivierung des endoplasmatischen Metabolisierungssystems ist, beeinflussten die Lebergröße der Tiere uneinheitlich. Abbildung 11 bringt eine Übersicht über die Veränderung des relativen Lebergewichtes bei chronischer Einwirkung der Substanzen. Am stärksten wachstumsinduzierend wirkte DDT mit 44,5 %, es folgen Mesantoin mit 30,5 %, Bon-

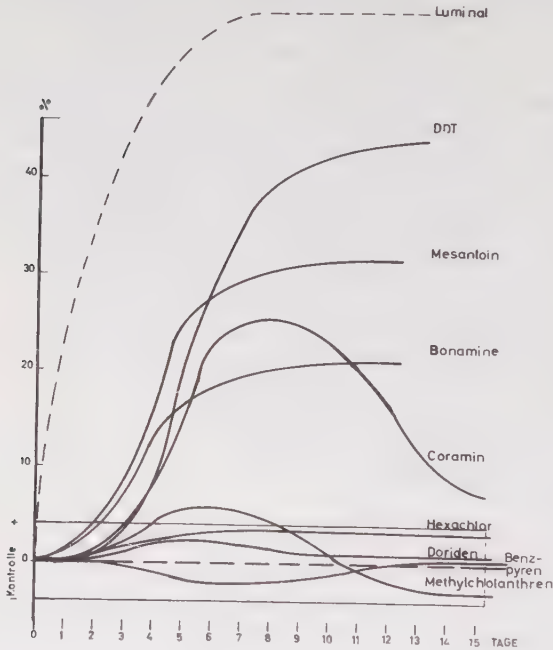


Abb. 11. Veränderung des relativen Lebergewichtes nach Applikation von verschiedenen Pharmaka.

amine mit 22 %, Hexachlor mit 2 % und Doriden mit 1 %. Die Wirkung von Benzpyren war sehr schwach und lag innerhalb des Schwankungsbereiches der Kontrollen.

Eine Sonderstellung in dieser Gruppe nahm das sehr stark induzierende Coramin ein. In zwei Versuchsreihen kam es nach vorübergehender statistisch sicherer Vergrößerung der Leber wieder zu einer vollständigen Normalisierung der Lebergröße.

b. Das Verhalten der Protein-, Nucleinsäure-, Nucleotid- und Lipidgehalte der Leber.

Wie bei den Barbituraten fand sich in dieser Gruppe ein weitgehend kongruenter Verlauf der Lebergewichtskurve und der Beeinflussung der Leberzellbausteine.

In Abbildung 12 bis 15 sind an Beispielen von DDT, Doriden, Methylcholanthren und Coramin einige typische Verlaufsformen dargestellt. Die bei den Barbitursäurederivaten angedeutete Sequenz der Leberzellbausteinsynthese ist bei "DDT" sehr ausgeprägt. Es kommt hier zunächst noch vor dem Anstieg des Lebergewichtes zur Lipoidzunahme und zum Anstieg des Gehaltes an freien Nucleotiden. Es folgen RNS- und Proteingehalte. Erst Tage später steigt dann der Gehalt an DNS ebenfalls an. Auch die anteilmäßige Zusammensetzung der "DDT"-Leber unterscheidet sich von der Leber nach Barbiturat-Applikation. Besonders die Lipidgehalte sind während des ganzen Beobachtungszeitraums wesentlich stärker erhöht.

Auch bei Coramin geht dem Anstieg von Lebergewicht und Proteingehalt ein steiler Lipidgehaltsanstieg um 260 % über Normalwert voraus. Erst anschließend steigt auch der Gehalt der restlichen Komponenten an. Alle Größen sinken nach länger dauernder Einwirkung (ab 10. Tag) wieder zurück und liegen im weiteren Verlauf wenig über den Normalwerten.

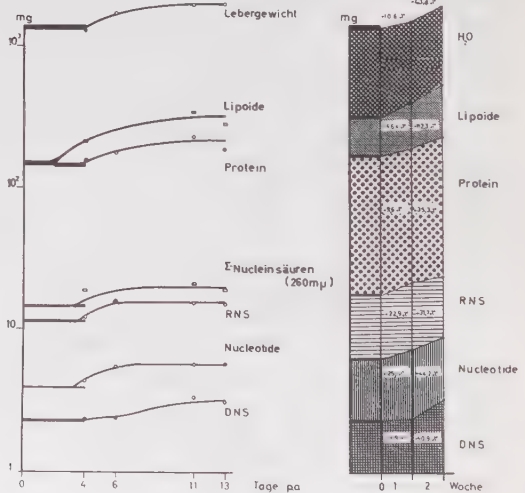
3. Lipoidlösliche Substanzen.

Alle mikrosomen-aktivierenden Pharmaka besitzen eine große Lipoidlöslichkeit. Von verschiedenen Autoren (16) wurde die Aktivierung direkt auf die Lipophilie der Substanzen zurückgeführt. Die in den vorausgegangenen Untersuchungen als induzierend gefundenen Substanzen zeichnen sich ebenfalls durch ihre hohe Lipoidlöslichkeit aus. Sowohl in der Gruppe der Barbiturate wie in der 2. heterogenen Stoffgruppe besitzen die Derivate mit unpolaren Substituenten - vor allem Aryl- und Halogengruppen - die größte Wirksamkeit. In einer weiteren Untersuchung wurden deshalb als klassische Vertreter stark lipoidlöslicher Substanzen einige Inhalationsnarkotika geprüft.

DDT - 100 mg/kg

Abb. 12.

Das Verhalten des Lebergewichtes und der einzelnen Leberzellbausteine während der Applikation von DDT



DORIDEN - 200 mg/kg -

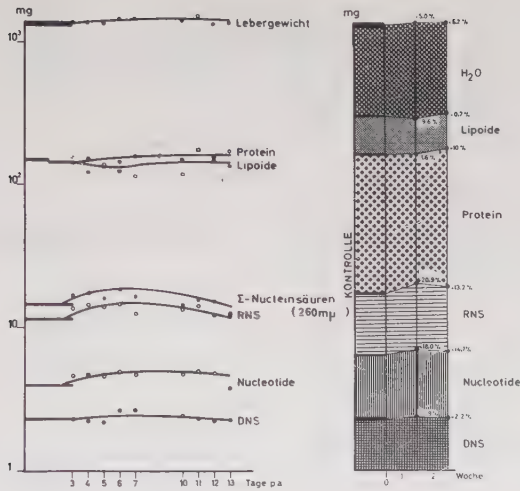


Abb. 13. Das Verhalten des Lebergewichtes und der einzelnen Leberzellbausteine während der Applikation von Doriden.

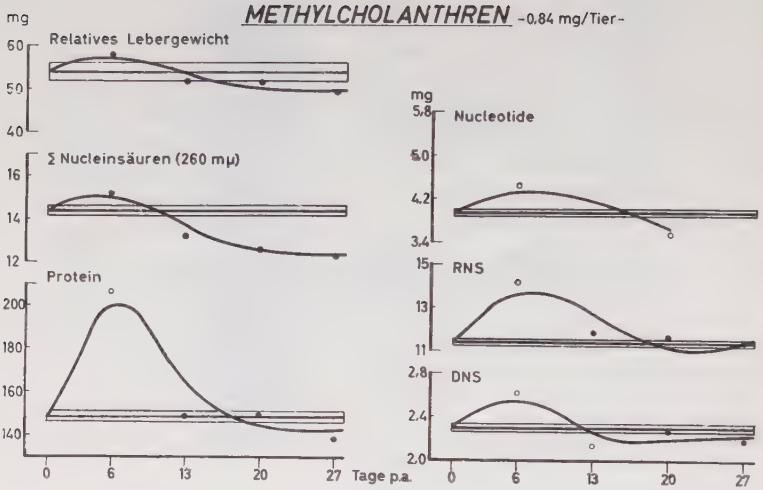


Abb. 14. Der Verlauf von Lebergewicht und Leberzellbausteinen während der Applikation von Methylcholanthren.

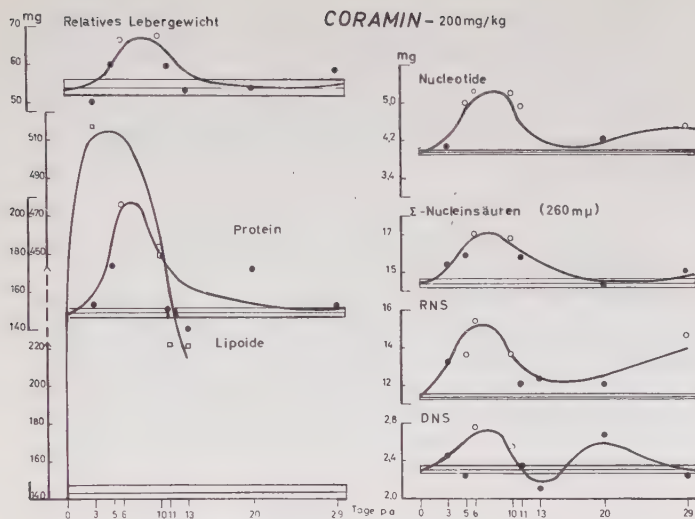


Abb. 15. Der Verlauf von Lebergewicht und Leberzellbausteinen während der Applikation von Coramin.

a. Die Wirkung einzelner Narkotika.

Zur Übersicht sind die Ergebnisse dieser Versuchsgruppe in Tabelle II zusammengefaßt und den übrigen Werten der Gruppe 1 und 2 gegenübergestellt.

Lebervergößerung durch chronische Einwirkung von Pharmaka.

Substanz	Dosis mg/kg/die	1. Woche				2. Woche			
		n	rel. Leb.Gew.	± m Veränderung in %	p 0,05	n	rel. Leb.Gew.	± m Veränderung in %	p 0,05
Kontrolle	-	120	53,9	2,2	-	120	53,9	2,2	-
Luminal	200 p.o.	20	74,7	2,19	39,6	23	80,7	1,94	51,1
Prominal	200 p.o.	20	84,4	2,13	52,5	20	83,3	2,23	51,3
Eunaron	200 p.o.	15	75,5	3,14	37,8	15	72,3	2,63	32,1
Phanodorm	200 p.o.	20	59,1	0,96	10,2	25	62,9	0,78	17,7
Pento- barbital	200 p.o.	10	56,5	1,35	5,1	-	10	65,3	2,25
Evipan	150 p.o.	5	57,9	3,72	8,6	-	5	54,3	1,69
Veronal	200 p.o.	13	58,4	-	8,3	-	-	-	-
Barbitur- säure	200 p.o.	10	54,5	-	1,0	-	10	50,1	-
Doriden	200 p.o.	25	55,0	1,05	1,9	-	20	55,6	0,98
Mesantpin	200 p.o.	15	77,2	1,34	38,8	10	70,8	1,31	38,9
Bonamine	200 p.o.	15	59,7	0,91	18,2	10	64,9	2,01	23,0
Coramin	200 p.o.	15	60,3	4,73	7,8	-	20	55,0	2,22
Benzpyren	3,4 p.o.	5	50,6	-	-8,0	-	5	54,9	-
Methyl- cholanthren	3,4 p.o.	5	57,7	1,96	8,2	-	5	51,6	1,6
Hydro- cortison	2,0 i.p.	15	67,2	2,68	29,4	10	69,5	1,69	34,7
Hexachlor	3,4 i.p.	10	55,0	-	1,9	-	10	55,8	0,0
D D T	100 i.p.	10	59,7	3,0	10,9	-	11	77,5	2,34
Halothan	1% / 60'	21	65,4	2,55	22,5	21	74,7	3,92	41,3
Penthrane	0,6% / 60' p.i.	6	60,3	2,3	13,5	3	73,3	2,2	39,2
Chloroform	0,07% / 15' p.i.	6	53,9	2,0	-	-	6	67,1	1,9
Ather	3% / 60' p.i.	6	56,7	0,9	5,9	6	53,9	1,1	-
Stickoxydul	75% / 60' p.i.	6	53,9	1,8	-	-	6	54,5	0,8
Thiuron	50-100	11	-	-	-	-	72,5	1,32	41,0

Während Stickoxydul und Äther die Lebergröße auch bei langdauernder Inhalation unbeeinflusst lassen, bewirkt Chloroform in nicht narkotischen Dosen einen geringen und Halothan einen starken Anstieg des relativen Lebergewichtes. Auch hier liegt der Lebervergrößerung eine echte Zunahme der Leberzellbausteine zu Grunde.

Der Verlauf der Bausteinsynthese entspricht mehr den bei "DDT" gefundenen Verhältnissen und unterscheidet sich sehr wesentlich von dem der Barbitursäurederivate. In den ersten Tagen steigt der Lipidgehalt der Leber steil an. Es folgen langsamer zwischen 3. und 5. Tag die Proteingehalte und das Lebergesamtgewicht; RNS und freie Nucleotide übersteigen erst zwischen dem 5. und 7. Tag die Normgehalte, DNS ist erst ab 7. Tag deutlich erhöht. (Abb. 16)

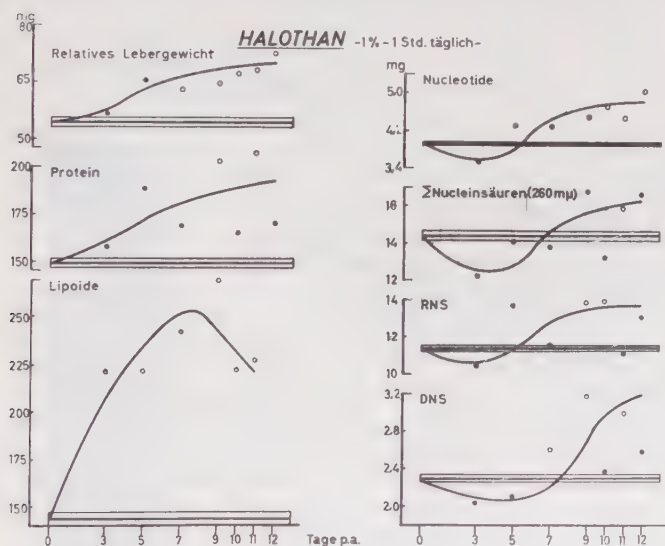


Abb. 16. Der Verlauf von Lebergewicht und Leberzellbausteinen während der Inhalation von Halothan.

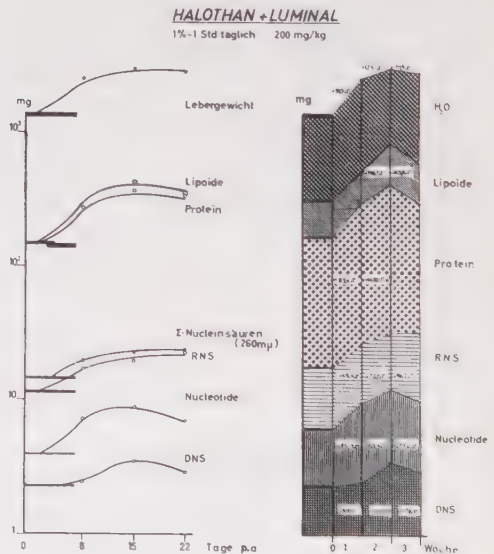
Im Unterschied zu den "Barbiturat-Veränderungen" bleibt der relative Anteil der RNS auch beim Maximum der Lebervergrößerung deutlich zurück. Im Vordergrund steht während der ganzen Einwirkungszeit wie beim DDT die starke Erhöhung des Lipoidgehaltes. Im Unterschied zur "Barbiturat-Leber" handelt es sich dabei nach histochemischen Analysen (17) nicht um Struktur-lipoide (Phosphatide) sondern um Neutralfett.

b. Wirkung einer Kombination Barbiturat/Narkotikum.

Der Mechanismus der Lebervergrößerung durch Halothan scheint demnach verschieden von dem der Barbiturate zu sein. Dafür spricht auch, daß sich die durch Applikation höchster Dosen der Einzelsubstanzen maximal erzielbare Lebervergrößerung sich bei Kombination beider Substanzen addiert. In Abb. 17 ist der Verlauf des Versuches dargestellt.

Abb. 17.

Das Verhalten des Lebergewichtes und der einzelnen Leberzellbausteine während der kombinierten Applikation von Halothan und Luminal.



Es wurden relative Lebergewichte von 121 mg/g erreicht. Das höchste Absolutgewicht einer Leber betrug 4,8 g bei einer 34,9 g schweren Maus.

Die Sequenz der einzelnen Bausteinsynthesen und deren relative Verteilung in der vergrößerten Gesamtleber entsprach dabei weitgehend den unter Luminalgabe gefundenen Verhältnissen.

c. Prozentuale stoffliche Zusammensetzung der durch Pharmaka der Gruppe 2 und 3 vergrößerten Leber.

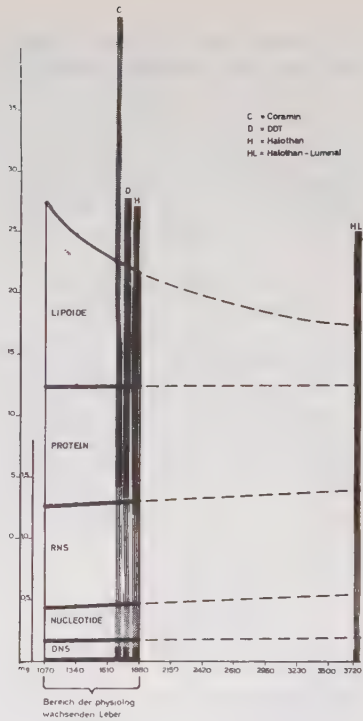
Die Konzentration der Zellbausteine wich bei einzelnen Substanzen der beiden Gruppen sehr erheblich von den bei gleich großen Normallebern gefundenen Verhältnissen ab. Das gilt vor allem für die in Abb. 18 dargestellten Substanzen Coramin, DDT und Halothan.

Die Zunahme der DNS-Gehalte bleibt hier deutlich hinter der Vermehrung der übrigen Zellkomponenten zurück; der relative Anteil sinkt dadurch erheblich ab. (ca. 30 %) Am stärksten erhöht ist bei allen Substanzen der Lipoid-Anteil. Er erreicht bei Coramin extrem hohe Werte. Bis zu 25 % des Organs entfallen auf die Lipoidfraktionen. Auch unter DDT und Halothan steigt der Lipoidanteil deutlich stärker an, als es bei den aktivsten Barbituraten beobachtet worden war. Die außerordentliche Zunahme des Zelllipoidanteils beruht hier nicht wie bei den Barbituraten auf alleiniger Zunahme der Strukturphosphatide sondern zum überwiegenden Teil auf der Einlagerung von Neutralfett.

Bei Halothan, DDT und Coramin war die Verfettung schon makroskopisch an der gelblich-weißen Färbung der Leber zu erkennen. Eine starke großtropfige Verfettung der Leberzellen konnte hier histochemisch und elektronenmikroskopisch sehr eindrucksvoll nachgewiesen werden (18). Beim Halothan war auf Grund der elektronenmikroskopischen Bilder und der in gleiche Richtung weisenden funktionellen Untersuchungen (Evipan-Schlaf-

Abb. 18.

Die prozentuale Zusammensetzung der durch Pharmaka der Gruppe 2 und 3 veränderten Leber verglichen mit der Zusammensetzung der normalen Leber.



zeit) eine Vermehrung endoplasmatischer Strukturen und eine Aktivierung der Mikrosomenenzyme sicher auszuschließen. Bei DDT und Coramin war die Evipan-Schlafzeit herabgesetzt. Hier könnte der starke Lipoidanstieg also zu einem Teil auch durch die Zunahme endoplasmatischer Strukturen bedingt sein. Quantitativ im Vordergrund steht jedoch bei beiden Substanzen die Neutralfettzunahme.

Die ganz extrem vergrößerten Lebern bei kombinierten Halothan- und Luminal-Applikationen enthält sehr wesentlich erhöhte Protein- und Lipoidanteile. Freie Nucleotide und RNS sind demgegenüber mäßig, DNS sehr stark (-50 %) vermindert. Die außerordentlich starke Organvergrößerung beruht also hier vorwiegend auf der

Zunahme der plasmatischen Anteile, des Neutralfettgehaltes und der Strukturlipide. Die Kernanteile treten dagegen sehr stark zurück. Das steht im Einklang mit den histologischen und funktionellen Analysen. Die "Halothan-Luminal"-Leber besitzt wie die "Luminal"-Leber erhöhte TPNH-Oxydaseaktivität, erhöhten Evipanabbau und vermehrt endoplasmatische Strukturen; sie ist gleichzeitig wie die "Halothan"-Leber verfettet.

4. Enzyminduzierende Stoffe.

Die vorausgegangenen versuchsgruppen hatten gezeigt, daß die Auslösung der Lebervergrößerung mit wenigen Ausnahmen der Fähigkeit zur induktiven Vermehrung der mikrosomalen Metabolisierungssysteme parallel geht.

Es war zu prüfen, ob eine unproportionierte Vergrößerung eines Enzymsystems allgemein eine vergrößerung der Gesamtleber zur Folge hat.

Als Modellbeispiel zur Klärung dieser Frage benutzten wir die nach extremer Tyrosin- und Tryptophanbelastung auftretende adaptive Vermehrung von Enzymen des Tyrosin-Tryptophanstoffwechsels und die Induktion zahlreicher Enzymgruppen der Leber durch Hydrocortison und Biotin.

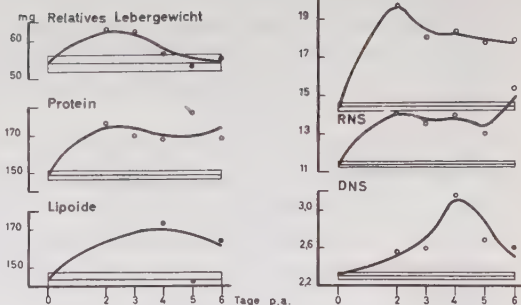
Die Ergebnisse sind in Abbildung 19, 20 und 21 eingezeichnet.

BIOTIN

800 mg/kg

Abb. 19.

Der Verlauf von Lebergewicht und Leberzellbausteinen während der Applikation von Biotin.

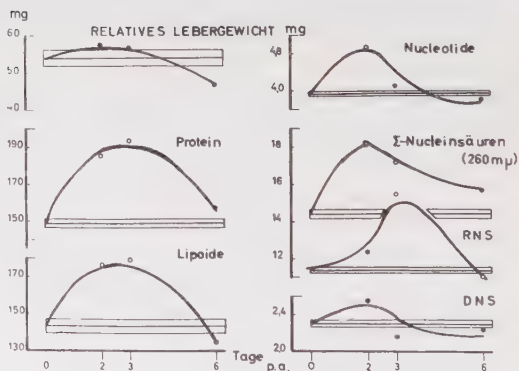


TYROSIN - 500 mg/kg

+ TRYPTOPHAN - 500 mg/kg

Abb. 20.

Der Verlauf von Lebergewicht und Leberzellbausteinen während der Applikation von Tyrosin-Tryptophan.



HYDROCORTISON - 500 γ /Tier

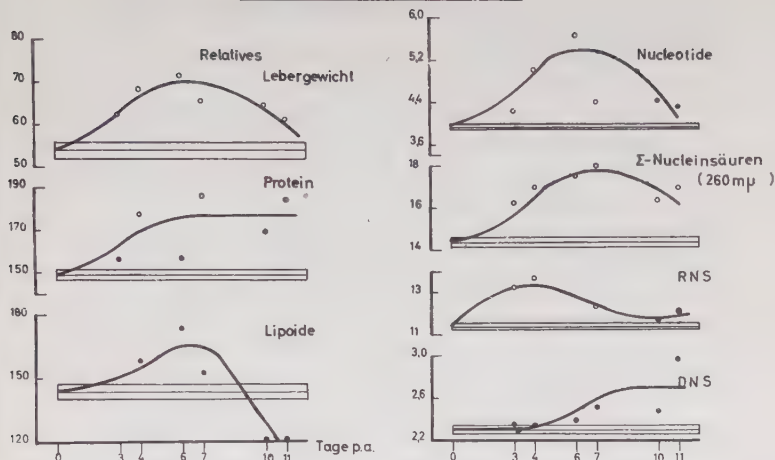


Abb. 21. Der Verlauf von Lebergewicht und Leberzellbausteinen während der Applikation von Hydrocortison.

Das wesentliche Resultat ist, daß nach Applikation der Substanzen vor allem bei Biotin und Hydrocortison mit der adaptiven Enzyymbildung die relativen Lebergewichte anstiegen. Bei fortdauernder Applikation kam es jedoch zu keiner bleibenden Lebervergrößerung des bei den Barbituraten beobachteten Ausmaßes.

Das Verhalten der einzelnen Leberzellbausteine war bei den drei Versuchsgruppen verschieden. Es waren hier vor allem bei Hydrocortison und Biotin sehr interessante Sequenzen der Zellbausteinsynthese zu beobachten, die in Einklang mit den bekannten cytologischen Veränderungen in der Leber, wie z.B. in dem Auftreten von Mitosewellen, stehen.

Die nähere Analyse dieser Verläufe war für unsere Fragestellung unwesentlich. Wichtigstes Ergebnis war

hier, daß es durch adaptive Vermehrung von Enzymsystemen nicht allgemein zu einer dauernden Lebervergrößerung kommt.

E. SCHLUSSFOLGERUNG.

Die hier angestellten Untersuchungen bestätigten erneut, daß bei der weißen Maus das Wachstum der Leber proportioniert mit dem Gesamtwachstum vor sich geht. Dies drückt sich darin aus, daß das relative Lebergewicht in den geprüften Gewichtsklassen (20 - 35 g) gleich ist. Vergleicht man dazu die wesentlichen Zellbausteine (DNS, Nucleotide, RNS, Protein und Lipide), so ergibt sich, daß ihr prozentualer Anteil an der Gesamtleber mit Ausnahme der Lipide sich nicht ändert. Die Lipide gehen mit zunehmendem Alter zurück. Nach orientierenden Analysen ihrer Zusammensetzung (19) spielen bei dieser Verringerung Neutralfette nur eine geringe Rolle. Es dürfte also be-rechtigt sein, die Abnahme auf Veränderungen der in Zellstrukturen eingebauten Lipide zurückzuführen.

Bezüglich der Lebervergrößerung lassen sich die geprüften Substanzen in drei Klassen einteilen:

1. starke Vergrößerung der Leber (30-70 %)

- a) Prominal
- b) Phenobarbital
- c) Eunarcon
- d) Mesantoin
- e) D D T
- f) Halothan
- g) Penthrane

2. mäßige vergrößerung der Leber (10-30 %)

- a) Veronal
- b) Pentobarbital
- c) Phanodorm
- d) Coramin
- e) Bonamine
- f) Hydrocortison
- g) Biotin

3. keine gesicherte Gewichtsveränderung

- a) Evipan
- b) Methylcholanthren
- c) Benzpyren
- d) Stickoxydul
- e) Äther
- f) Tyrosin-Tryptophan

Wenn man versucht, an Hand der verschieden starken Wirkung für die einzelnen Gruppen gemeinsame Eigenschaften zu finden, so lassen sich zuerst einige ausschließen. Es besteht sicher keine Beziehung zur Größe des Verteilungs-Koeffizienten Öl/Wasser und zur chemischen Konstitution. So sind z.B. Barbitale in allen drei Gruppen vertreten. Immerhin ist auffällig, daß unter die Substanzen, die zu starker Lebervergrößerung führen, einige gehören, die wie Prominal, Phenobarbital, Mesantoin und Bonamine Phenyl-Substituenten besitzen.

Als Ursache für die Vergrößerung der Leber auszu-schließen ist auch die Belastung durch rasche Metabolisierung der Fremdschubstanz. Das rasch abbaubare Hexobarbital ist z.B. ohne Einfluß auf die Lebergröße, während das sehr langsam oxydierte Phenobarbital zu den am stärksten wirksamen Substanzen gehört.

Eine weitgehende Übereinstimmung mit dem Ausmaß der Lebervergrößerung ergibt sich aus dem Grade der Induktion mikrosomaler Fermente. Der Grad der Induktion ist aus den Befunden mit Verkürzung der Evipanschlafzeit meist deutlich abzulesen (s. Tabelle I). Es muß allerdings bemerkt werden, daß eine Induktion nicht alle mikrosomalen Fermente umfassen muß. Aus vielen Untersuchungen des Brodieschen Arbeitskreises geht hervor, daß es neben der Zunahme aller Fermentaktivitäten eine Induktion nur einzelner oder weniger Fermente gibt. Den Umfang der Vermehrung der Smooth-Membrans vergleicht Fouts (20) mit der Zahl der induzierten Fermente und findet, daß Phenobarbital, das

praktisch alle mikrosomalen Fermente aktiviert, zu einer erheblichen Vermehrung der Smooth-Membrans führt. Im Gegensatz dazu ruft Benzpyren, das nur einige Aktivitäten steigert, an den Smooth-Membrans keine Veränderung hervor.

Wie die Befunde der wesentlichen Zellbausteine klar machen, geht die Lebervergrößerung durch induzierende Substanzen mit einer völlig proportionierten Zunahme der einzelnen Bausteine einher. Eine Ausnahme machen die Lipide; sie liegen durchweg höher als dem Anteil eines Normaltieres entsprechen würde. Es liegt nahe, dies mit der Zunahme der Smooth-Membrans in Zusammenhang zu bringen. Damit übereinstimmend wurden in parallelaufenden Versuchen (21) keine Verfettung mit Hilfe der Scharlachrotfärbung gefunden.

Bei Halothan liegen die Verhältnisse anders. Hier war keine Fermentaktivierung nachweisbar; die Fettfärbung wies auf eine starke Vermehrung des Neutralfettgehaltes hin.

Die beobachteten Veränderungen weisen, wie am Beispiel des Phenobarbital gezeigt werden konnte, eine Abhängigkeit von der Dosis auf. Sie erreichen nach etwa 5 - 6 Tagen das Maximum und bleiben auf dieser Höhe, solange die Substanz zugeführt wird. Ein davon abweichendes Verhalten wurde bei Coramin beobachtet. Hier war das Lebergewicht nach 14 Tagen wieder normalisiert. Während nach den ersten Tagen eine extreme Zunahme der Lipide festzustellen war, war dies bei den anderen Zellbestandteilen im wesentlich geringeren Umfang vorhanden. Ob dieses Verhalten mit einer Stoffwechselwirkung der beim Abbau des Nicethamids entstehenden Nikotinsäure in Zusammenhang gebracht werden darf, muß offen bleiben.

Ein interessantes Verhalten zeigen die enzyminduzierenden Stoffe und Hydrocortison. Sie führen alle nur zu einer vorübergehenden Zunahme des Lebergewichtes und der Bausteine.

F. ZUSAMMENFASSUNG.

An der weißen Maus wurde die Wirkung einer länger dauernden Applikation von lipoidlöslichen Substanzen auf das Leberwachstum untersucht.

Die Prüfung umfaßte verschiedene Barbitale, Glutethimid, Nicethamid, Inhalationsnarcotica und cancerogene aromatische Kohlenstoffe. Zum Vergleich wurden physiologische spezielle fermentinduzierende Substrate (Tyrosin-Tryptophan) sowie das Hormon Hydrocortison herangezogen.

Nach der Stärke des wachstumssteigernden Effektes lassen sich drei Gruppen bilden:

1. starke Vergrößerung der Leber (30 - 70 %)
2. mäßige Vergrößerung (10 - 30 %)
3. keine gesicherte Gewichtsveränderung der Leber.

Das Ausmaß der Wachstumssteigerung der Leber geht konform mit der Aktivitätszunahme der am chemischen Umbau von Fremdstoffen beteiligten mikrosomalen Fermente. Schwach mikrosomenaktivierende Substanzen wie Benzpyren und Methylcholanthren bleiben ohne Wirkung auf das Leberwachstum.

Der Substanzzuwachs besteht in einer gleichmäßigen Vermehrung von Nucleinsäuren, Nucleotiden und Protein.

Die Eigenschaft der Lipidlöslichkeit eines Agens führt allein noch zu keiner Wachstumssteigerung. Eine zusätzliche Voraussetzung dafür ist eine gewisse aber nicht zu große Umbaurate in den Mikrosomen. Eine hohe Abbaugeschwindigkeit bildet keinen Anstoß zur Organvergrößerung, wie das Beispiel des Hexobarbitals zeigt.

Ein nicht in den Mikrosomen lokalisierter Umbau von Substanzen, wie er beim Halothan anzunehmen ist, kann zu einer andersartigen Lebervergrößerung führen, bei der es zu einer erheblichen Zunahme der Neutralfette kommen kann.

Physiologische Substrate, die nur einzelne Fermente

(Tyrosin-Tryptophan, Hydrocortison) induzieren, führen ebenfalls zu einer Vergrößerung der Leber. Diese geht aber noch während der Substanzeinwirkung zur Norm zurück.

G. A N H A N G

T a b e l l e

Wirkung von Prominal (200 mg/kg)

Gesamtgehalte der auf 25 g Tiergewicht umgerechneten Leber

Kontrolle:

-	120	29,5	1,58	53,9	$\pm 2,2$	148,9	$\pm 2,4$	11,38	$\pm 0,16$	2,30	$\pm 0,04$	3,94	$\pm 0,05$	14,39	$\pm 0,24$	143,5	$\pm 3,69$
Tage	n	Maus- gew.	Leber- gew.	Relat. I.-G.	p<0,05 n=120	Protein p<0,05 n=120	p<0,05 n=120	RNS p<0,05 n=120	p<0,05 n=120	DNS p<0,05 n=120	p<0,05 n=120	Nucle- otide p<0,05 n=120	p<0,05 n=120	Nucl.- Säuren p<0,05 n=120	p<0,05 n=120	Lipide p<0,05 n=120	p<0,05 n=120
3	5	23,7	1,60	67,6 $\pm 2,55$	+++	159,04 $\pm 10,87$	-	11,69 $\pm 0,58$	-	2,73 $\pm 0,03$	+++	4,72 $\pm 0,15$	+++	16,21 $\pm 0,36$	+++	160,17 $\pm 4,43$	+++
4	5	22,9	1,98	86,0 $\pm 1,25$	+++	256,7 $\pm 18,38$	+++	13,53 $\pm 0,41$	+++	3,71 $\pm 0,16$	+++	6,20 $\pm 0,15$	+++	22,28 $\pm 0,64$	+++	260,29 $\pm 11,40$	+++
5	5	24,8	2,15	86,2 $\pm 3,83$	+++	223,55 $\pm 12,27$	+++	13,85 $\pm 0,63$	+++	3,29 $\pm 0,08$	+++	5,85 $\pm 0,32$	+++	17,82 $\pm 0,67$	+	243,79 $\pm 15,40$	+++
6	5	22,1	1,91	86,2 $\pm 2,59$	+++	277,30 $\pm 21,93$	+++	12,89 $\pm 1,55$	-	3,82 $\pm 0,15$	+++	5,80 $\pm 0,20$	+++	21,08 $\pm 0,71$	+++	282,18 $\pm 18,23$	+++
7	5	24,6	2,25	91,2 $\pm 4,09$	+++	246,84 $\pm 14,69$	+++	15,53 $\pm 0,65$	+++	3,92 $\pm 0,24$	+++	6,91 $\pm 0,24$	+++	23,65 $\pm 1,05$	+++	201,93 $\pm 7,72$	+++
9	5	29,9	2,43	81,2 $\pm 4,43$	+++	226,84 $\pm 10,72$	+++	14,46 $\pm 0,56$	+++	3,33 $\pm 0,28$	+++	5,66 $\pm 0,33$	+++	25,54 $\pm 3,26$	+++	278,72 $\pm 31,74$	+++
10	5	28,5	2,46	86,0 $\pm 4,23$	+++	221,13 $\pm 15,24$	+++	20,20 $\pm 1,58$	+++	3,40 $\pm 0,13$	+++	6,45 $\pm 0,64$	+++	26,82 $\pm 3,42$	+++	221,47 $\pm 49,40$	-
11	5	31,2	2,92	93,5 $\pm 2,74$	+++	275,6 $\pm 11,41$	+++	13,47 $\pm 1,17$	-	3,64 $\pm 0,31$	+++	7,30 $\pm 0,37$	+++	19,94 $\pm 2,59$	+	269,11 $\pm 32,52$	+++
12	5	28,7	2,49	85,9 $\pm 5,46$	+++	238,94 $\pm 27,47$	+++			3,03 $\pm 0,22$	+++	6,48 $\pm 0,45$	+++	20,22 $\pm 0,79$	+++		

T a b e l l e

Wirkung von Iuminal (200 mg/kg)

Gesamtgehalte der auf 25 g Tiergewicht umgerechneten Leber

Kontrolle:

		-	120	29,5	1,58	53,9	+2,2	148,9	+2,4	11,38	+0,16	2,3	+0,04	3,94	+0,05	14,39	+0,24	143,5	+3,69	
Tage n		Maus-	Leber-		Relat. p<0,05		Protein p<0,05		RMS p<0,05		DNS p<0,05		Nucle- p<0,05		Nucle- p<0,05		Lipoide p<0,05		Säuren n=120	
		gew.	gew.	gew.	L.-G.	n=120	n=120	n=120	n=120	n=120	n=120	n=120	n=120	n=120	n=120	n=120	n=120	n=120	n=120	

Tabelle

Wirkung von Pentobarbital (200 mg/kg)

Gesamtgehalte der auf 25 g Tiergewicht umgerechneten Leber

Kontrolle:

-	120	29,5	1,58	53,9	+2,2	148,9	+2,4	11,38	+0,16	2,3	+0,04	3,94	+0,05	14,39	+0,24	143,5	+3,69
Tage n Maus-				Leber-	Relat.	p<0,05	Protein	p<0,05	RNS	p<0,05	DMS	p<0,05	Nucle-	p<0,05	Nucl.-	p<0,05	Lipoide
				gew.	L.-G.	n=120	n=120	n=120	n=120	n=120	n=120	n=120	n=120	n=120	n=120	n=120	n=120
						10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
4	5	24,6	1,38	55,3	-			12,55	-	3,25	+	3,93	-	14,89	-	145,88	-
				+2,62				+1,54		+0,43		+0,82		+2,38		+25,60	
5	5	24,2	1,24	51,1	-			11,94	-	3,11	+++	3,17	+++	14,85	-	154,48	-
				+3,51				+0,87		+0,11		+0,18		+1,54		+9,50	
9	5	31,3	1,70	54,2	-			11,80	-	2,30	-	4,20	-	13,00	-	82,44	-
				+1,45				+1,03		+0,20		+0,24		+1,09			
10	5	34,1	1,80	53,0	-			12,43	-	2,13	-	3,69	-	14,32		149,20	
				+1,68				+1,30		+0,20		+0,20		+1,48		+20,00	
12	5	29,9	1,93	64,5	+++			11,26	+++	2,34	-	4,77	+++	16,35	+++	257,08	+++
				+2,07					+++			+0,22	+++	-		+34,40	
13	5	30,7	1,83	59,6	++			11,13	-	1,81	+++	4,32	-	13,61	-	158,20	++
				+0,97	+			+0,70		+0,17	++	+0,20		+1,26		+4,75	+

T a b e l l e

Wirkung von Eunarcon (200 mg/kg)

Gesamtgehalte der auf 25 g Tiergewicht umgerechneten Leber

Kontrolle:

-	120	29,5	1,58	53,9	±2,2	148,9	±2,4	11,38	±0,16	2,3	±0,04	3,94	±0,05	14,39	±0,24	143,5	±3,69
---	-----	------	------	------	------	-------	------	-------	-------	-----	-------	------	-------	-------	-------	-------	-------

Tage	n	Maus- gew.	Leber- gew.	Relat. L.-G.	p<0,05 n=120	Protein p<0,05 n=120	RNS p<0,05 n=120	DNS p<0,05 n=120	Nucle- otide n=120	p<0,05 n=120	Nucl.- Säuren n=120	Lipide p<0,05 n=120
------	---	---------------	----------------	-----------------	-----------------	----------------------------	------------------------	------------------------	--------------------------	-----------------	---------------------------	---------------------------

4	5	26,5	2,16	81,0 ±6,09	+++ +++	196,6 ±10,49	+++ +++	10,62 ±1,23	-	3,42 ±0,29	+++ +++	5,52 ±0,42	+++ +++	20,80 ±1,45	+++ +++	190,23 ±13,2	+++ +++
5	5	28,8	2,25	77,6 ±4,05	+++ +++	201,76 ±27,85	-	11,35 ±1,77	-	3,5 ±0,39	+++ ++	5,22 ±0,59	+	17,45 ±2,32	-	223,64 ±26,7	+++ ++
8	4	24,7	1,07	79,6 ±5,56	+++ +++	240,4 ±12,01	+++ +++	17,25 ±1,25	+++ +++	3,63 ±0,14	+++ +++	6,71 ±0,76	+++ +++	21,94 ±0,82	+++ +++	236,62 ±30,4	+++ ++
10	5	22,2	1,45	65,2 ±1,76	+++ +++	189,79 ±15,23	+++ +++	13,95 ±0,90	+++ +++	3,44 ±0,12	+++ +++	4,92 ±0,58	+++ +++	21,64 ±1,08	+++ +++	111,86 ±13,2	+
11	5	29,7	2,48	83,2 ±2,44	+++ +++	233,87 ±12,16	+++ +++	12,37 ±0,93	-	3,08 ±0,15	+++ +++	6,18 ±0,59	+++ +++	17,66 ±0,52	+++ +++	157,44 ±19,1	-

T a b e l l e

Wirkung von Phanodorm(200mg/kg)
Gesamtgehalte der auf 25 g Tiergewicht umgerechneten Leber

Kontrolle:

-		120	29,5	1,58	53,9	+2,2	148,9	+2,4	11,38	+0,16	2,3	+0,04	3,94	+0,05	14,39	+0,24	143,5	+3,69
Tage n Maus-		Leber-		Relat.-	p<0,05		Protein	p<0,05	DNS	p<0,05	Nucle-	p<0,05	Nucl.-	p<0,05	Lipide	p<0,05	n=120	n=120
Gew.		L.-g.		n=120	n=120		n=120	n=120	n=120	n=120	n=120	n=120	n=120	n=120	n=120	n=120	n=120	n=120
				10	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
3	5	24,9	1,41	56,5 +7,14	-	119,53 +2,25	+++	11,86 +0,53	-	2,45 +0,10	-	4,60 +0,12	+++	16,74 +0,85	+++	149,37 +9,01	-	-
4	5	25,3	1,39	55,2 +0,58	-			11,18 +0,58	-	2,56 +0,12	+	3,83 +0,21	-	12,62 +0,73	+	108,03 +4,74	+++	+++
5	5	26,7	1,38	51,9 +1,49	-	143,64 +4,43	-	12,34 +0,46	+	3,14 +0,14	+++	3,37 +0,16	+++	14,83 +0,57	-	154,23 +12,30	-	-
6	5	27,1	1,64	60,4 +1,60	++	142,41 +4,79	-	11,98 +0,58	-	2,76 +0,11	+++	4,47 +0,25	+	14,37 +0,76	-	113,85 +4,16	+++	+++
9	4	30,1	1,78	58,9 +2,68	-	146,59 +3,84	-	12,67 +1,11	-	2,66 +0,04	+++	4,50 +0,18	+++	15,89 +0,76	-			
10	5	30,6	1,84	60,1 +1,35	++	146,64 +7,11	-	13,03 +0,40	+++	2,11 +0,83	+	4,42 +0,14	+++	15,12 +0,27	-	144,66 +6,25	-	-
11	5	30,1	1,77	58,8 +1,15	+	169,17 +5,12	+++	11,77 +0,30	-	2,13 +0,08	-	4,53 +0,22	++	15,28 +0,39	-	156,39 +10,59	-	-
12	5	33,5	1,98	59,4 +1,39	+	158,58 +7,36	-	11,11 +1,01	-	2,00 +0,07	+++	4,09 +0,05	+	16,06 +2,52	-	190,11 +19,14	++	+
13	5	31,3	1,86	60,7 +2,68	-	160,59 +9,17	-	11,20 +0,64	-	2,12 +0,10	-	4,69 +0,48	-	15,47 +0,86	-	145,87 +19,21	-	-

Wirkung von Evipen (150 mg/kg)
Gesamtgehalte der auf 25 g Tiergewicht umgerechneten Leber

Kontrolle																
~ 120 29,5 1,58 53,9 $\pm$ 2,2 148,9 $\pm$ 2,4 11,38 $\pm$ 0,16 2,30 $\pm$ 0,04 3,94 $\pm$ 0,05 14,39 $\pm$ 0,24 143,4 $\pm$ 3,69																
Tage n Maus-Leber-Relat. p<0,05 Protein p<0,05 RNS p<0,05 DNS p<0,05 Nucle-p<0,05 Lipolide p<0,05 gew. gew. I.-G. n=120 n=120 n=120 n=120 n=120 n=120 n=120 n=120																
10 10 10 10 10 10 10 10																
6	5	28,9	1,68	57,9 $\pm$ 3,67	-	167,3 $\pm$ 6,53	+++	12,51 $\pm$ 0,72	-	2,18 $\pm$ 0,09	3,99 $\pm$ 0,30	-	15,03 $\pm$ 1,08	-	-	-
13	5	32,8	1,78	54,3 $\pm$ 1,62	-	169,2 $\pm$ 6,81	+++	12,90 $\pm$ 1,27	-	2,39 $\pm$ 0,24	4,13 $\pm$ 0,28	-	14,50 $\pm$ 1,72	-	-	-
20	5	35,6	1,94	57,6 $\pm$ 4,81	-	162,6 $\pm$ 16,7	-	13,42 $\pm$ 1,56	-	2,30 $\pm$ 0,28	4,19 $\pm$ 0,68	-	14,08 $\pm$ 2,20	-	-	-
27	5	34,8	2,00	57,5 $\pm$ 1,72	-	166,0 $\pm$ 5,1	+++	12,00 $\pm$ 0,32	-	2,49 $\pm$ 0,07	4,16 $\pm$ 0,10	-	14,88 $\pm$ 0,43	-	-	-

Tabelle

Wirkung von Haloethan (1%/1Std./Tag)

Gesamtgehalte der auf 25 g Tiergewicht umgerechneten Leber

Kontrolle:

		- 420	29,5	1,58	53,9	±2,2	148,9	±2,4	11,38±0,16	3,94	±0,05	2,3	±0,04	14,39	±0,24	143,5	±3,69
Tage n Maus-		Leber-		Relat.p<0,05		Protein		p<0,05		Nucle-		p<0,05		p<0,05		Lipoide	
		gew.		I.-G. n=120		n=120		n=120		otide n=120		n=120		Säuren n=120		n=120	
3	5	27,0	1,61	56,6	-	±4,33	158,1	-	10,51	-	3,56	-	2,04	-	12,3	+++	221,63
							±8,54		±1,53		±0,34		±0,15		±7,6	++	±2,3
5	5	27,7	1,82	65,8	-	±7,92	188,4	-	13,71	-	4,34	-	2,11	-	14,03	-	221,22
							±25,8		±2,11		±0,55		±0,32		±1,95		±19,2
7	5	26,5	1,67	63,0	++	±2,81	168,9	+++	11,50	-	4,35	-	2,60	+	13,79	-	242,41
							±4,63	++	±0,72		±0,22		±0,13		±0,46		±16,31
9	5	25,4	1,66	64,6	+++	±3,21	203,14	-	13,88	+	4,66	-	3,17	+	16,76	-	269,50
							±27,08		±1,2		±0,62		±0,38		±2,01		±25,15
10	5	34,4	2,31	67,4	+++	±2,9	164,3	-	13,91	+++	4,72	+++	2,37	-	13,23	-	222,93
							±27,36		±0,94	++	±0,22	+++	±0,15		±1,60		±17,52
11	5	26,5	1,81	68,3	+++	±3,6	207,21	+++	11,05	-	4,48	+++	2,99	+++	15,84	+++	227,85
							±10,47		±0,42		±0,18	++	±0,21		±0,54	+	±19,82
12	5	27,5	2,01	72,5	+++	±5,82	169,64	-	12,02	-	5,04	+++	2,58	-	16,52	-	-
							±14,76		±1,58		±0,37	++	±0,18		±1,36		

T a b e l l e

Wirkung von Luminol (200 mg/kg) + Halothan (1%/1Std./Tag)
Gesamtgehalte der auf 25 g Tiergewicht umgerechneten Leber

Kontrolle:

- 120 29,5		1,58	53,9±2,2	148,9±2,4	11,38±0,16	2,3±0,04	3,94±0,05	14,39±0,24	143,5±3,69
Tage	n Maus- gew.	Leber- Gew.	Relat.- L.-G. n=120 10	Protein p<0,05 n=120 10	RNS p<0,05 n=120 10	DNS p<0,05 n=120 10	Nucle- otide p<0,05 n=120 10	Nucl.- Säuren p<0,05 n=120 10	Lipolide p<0,05 n=180 10
8	5 32,5	3,60	103,2 ±2,04	273,1 ±9,78	17,0 +++ ±0,76	2,46 ±0,12	7,3 ±0,52	19,84 ±1,01	- -
15	5 34,0	4,13	121,3 ±4,24	369,4 ±21,6	19,60+++ ±2,31	3,51 ±0,23	8,80 ±0,40	22,55 ±1,57	428,9 ±31,4
22	5 35,2	4,02	114,2 ±7,05	-	22,33+++ ±2,02	2,94 ±0,22	7,0 ±0,42	23,71 ±1,71	352,8 ±27,7

T a b e l l e

Wirkung von Coramin (200 mg/kg), 1. Serie
Gesamtgehalte der auf 25 g Tiergewicht umgerechneten Leber

Kontrolle											
~	120	29,5	1,58	53,9±2,2	148,9±2,4	11,38±0,16	2,30±0,04	3,94±0,05	14,39±0,24	143,5±3,69	
Tage		n	Maus- gew.	Leber- gew.	Relat.p<0,05 L.-G. n=120	Protein p<0,05 n=120	RNS p<0,05 n=120	DNS p<0,05 n=120	Nucleo- otide n=120	Muol.~ Säuren n=120	Lipoide p<0,05 n=120
	5	29,7	1,93	66,7 ±7,63	206,7 ±39,2	15,47 ±2,03	2,75 ±0,28	5,22 ±0,49	17,05 ±1,95	+	~
	13	30,7	1,42	48,2 ±3,11	141,2 ±12,3	12,36 ±1,47	2,09 ±0,22	3,39 ±0,29	~	~	~
	20	35,7	1,93	53,9 ±4,25	172,2 ±16,4	12,20 ±0,92	2,67 ±0,32	4,22 ±0,76	14,38 ±1,11	~	~
	29	37,8	2,23	58,7 ±2,46	152,1 ±5,86	14,66 ±1,01	2,24 ±0,18	4,51 ±0,15	15,11 ±1,05	~	~

Wirkung von Coramin (200 mg/kg), 2. Serie

Gesamtgehalte der auf 25 g Tiergewicht umgerechneten Leber

Kontrolle																	
Tage n		Leber- Gew.		Relat. p<0,05 Lo-G. n=120		Protein p<0,05 n=120		RNS p<0,05 n=120		DNS p<0,05 n=120		Nucle- otide n=120		Nucl.- p<0,05 Säuren n=120		Lipoide p<0,05 n=120	
3	5	22,8	1,14	50,1 +1,36	-	153,9 +8,89	-	13,26 +1,97	-	2,44 +0,14	-	4,08 +0,13	15,40 +0,44	±	517,2 +49,4	+++	143,5±3,69
5	5	28,3	1,46	59,9 +2,25	-	174,3 +8,94	-	13,64 +0,45	-	2,24 +0,08	-	4,97 +0,27	15,85 +0,76	-	-	-	-
10	5	28,3	1,92	67,8 +1,65	+++	183,8 +8,05	+++	13,68 +0,89	+	2,54 +0,09	+	5,21 +0,28	1686 +0,62	+++	449,8 +41,2	+++	-
11	5	31,2	1,87	59,8 +2,3	-	151,4 +7,0	-	12,08 +0,52	-	2,35 +0,17	-	4,91 +0,11	15,73 +0,77	-	222,65 +19,0	+++	-
13	5	29,9	1,74	58,1 +1,96	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	221,11 +11,7	+++	-

T a b e l l e

Wirkung von DDT (100 mg/kg)

Gesamtgehalte der auf 25 g Tiergewicht umgerechneten Leber

Kontrolle:									
-	120	29,5	1,58	53,9	+2,2	148,9	+2,4	11,38	+0,16
								2,3	+0,04
								3,94	+0,05
								14,39	+0,24
								143,5	+3,69
Tage n Maus-									
gew.	Leber-	Relat.	p<0,05	Protein	p<0,05	RNS	p<0,05	DNS	p<0,05
	gew.	L.-G.	n=120	n=120	n=120	n=120	n=120	otide	n=120
4	5	21,6	1,11	51,4	-	153,7	-	238	-
				$\pm 1,68$		$\pm 6,87$		$\pm 0,54$	
								4,39	-
								$\pm 0,34$	
								18,37	++
								$\pm 1,66$	
								210,12	-
								$\pm 35,7$	
6	5	24,0	1,63	67,9	+++	172,6	+++	2,41	-
				$\pm 1,86$		$\pm 7,52$		$\pm 0,07$	
								5,52	+++
								$\pm 0,47$	
								15,56	-
								$\pm 0,82$	
								-	-
11	6	27,7	2,14	77,2	+++	222,5	+++	3,38	+++
				$\pm 3,41$		$\pm 8,73$		$\pm 0,15$	
								5,64	+++
								$\pm 0,32$	
								20,62	+++
								$\pm 1,17$	
								333,81	+++
								$\pm 45,7$	
13	5	28,0	2,22	77,9	+++	180,6	-	3,11	+++
				$\pm 3,61$		$\pm 15,7$		$\pm 0,19$	
								5,72	+++
								$\pm 0,26$	
								18,88	+++
								$\pm 0,95$	
								275,68	+++
								$\pm 34,4$	

Tabelle

Wirkung von Bonamine (200 mg/kg)
Gesamtgehalte der auf 25 g Tiergewicht umgerechneten Leber

Kontrolle:

- 120 29,5 1,58 53,9 $\pm$ 2,2

Tage	n	Maus- gew.	Leber- gew.	Relat.,p<0,05 L.-G. n=120 10	Tage	n	Maus- gew.	Leber- gew.	Relat.,p<0,05 L.-G. n=120 10	Tage	n	Maus- gew.	Leber- gew.	Relat.,p<0,05 L.-G. n=120 10			
3	5	25,3	1,24	59,2 ±1,67	-	4	5	28,3	1,42	61,30 ±1,41	+++	5	5	26,8	1,43	63,3 ±1,36	+++ ++
11	6	31,6	1,78	66,4 ±3,37	+++	12	6	30,0	1,52	60,5 ±1,74	+++ ++						

Wirkung von Mesantoin (200 mg/kg)

Gesamtgehalte der auf 25 g Tiergewicht umgerechneten Leber

Year	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036	2037	2038	2039	2040	2041	2042	2043	2044	2045	2046	2047	2048	2049	2050	2051	2052	2053	2054	2055	2056	2057	2058	2059	2060	2061	2062	2063	2064	2065	2066	2067	2068	2069	2070	2071	2072	2073	2074	2075	2076	2077	2078	2079	2080	2081	2082	2083	2084	2085	2086	2087	2088	2089	2090	2091	2092	2093	2094	2095	2096	2097	2098	2099
1990	120	29,5	1,58	53,9	+2,2	148,9	+2,4	11,38	+0,16	2,3	+0,04	3,94	+0,05	14,39	+0,24	143,5	+3,69																																																																																													

Tag		n	Maus- gew.	Leber- gew.	Relat., I.-G.	p<0,05 n=120	RNS p<0,05 n=120	DMS p<0,05 n=120	Nucle- otide p<0,05 n=120	Säuren p<0,05 n=120	Lipoide p<0,05 n=120
3	5	24,4	1,15	57,5 ±2,66	-						
4	5	25,46	1,37	63,90 ±2,31	++						
5	5	26,5	1,55	69,05 ±2,64	+++	-			4,11 ±0,42	-	19,73 ±0,57
6	5	27,3	1,58	68,59 ±1,64	+++	179,54 ±5,25	+++	15,60 ±0,50	2,13 ±0,18	+++	12,24 ±1,01
11	5	29,8	1,79	70,37 ±1,39	+++						
12	3	32,8	2,00	71,17 ±3,04	+++						

Table 11

Wirkung von Doriden (20 mg/kg)

Gesamtgehalte der auf 25 g Tiergewicht umgerechneten Leber

Kontrolle:

-	120	29,5	1,58	53,9	$\pm 2,2$	148,9	$\pm 2,4$	11,38	$\pm 0,16$	2,3	$\pm 0,04$	3,94	$\pm 0,05$	14,39	$\pm 0,24$	143,5	$\pm 3,69$
Tag	n	Mus-	Leber-	Relat.	p<0,05	Protein	p<0,05	BNS	p<0,05	DNS	p<0,05	Nucle-	p<0,05	Nucl-	p<0,05	Lipoid	p<0,05
gew.	gew.	gew.	gew.	L.-G.	n=120	n=120	n=120	n=120	n=120	n=120	n=120	otide	n=120	Säuren	n=120	n=120	n=120
3	5	28,1	1,39	55,74 $\pm 2,41$	-	141,68 $\pm 6,87$	-	13,54 $\pm 0,42$	+++	2,27 $\pm 0,10$	-	4,52 $\pm 0,29$	+	16,74 $\pm 1,84$	-	154,07 $\pm 10,08$	-
4	5	26,07	1,50	55,60 $\pm 2,89$	-	151,30 $\pm 9,60$	-	14,41 $\pm 1,10$	+++	2,24 $\pm 0,13$	-	4,69 $\pm 0,25$	+++	17,13 $\pm 0,61$	+++	120,99 $\pm 7,39$	-
5	5	27,2	1,49	54,84 $\pm 3,53$	-	138,39 $\pm 2,75$	-	13,91 $\pm 0,95$	+++	2,19 $\pm 0,07$	-	4,53 $\pm 0,26$	+	15,91 $\pm 0,84$	-	135,90 $\pm 8,62$	-
6	5	25,9	1,51	58,38 $\pm 1,17$	-	143,07 $\pm 2,76$	-	14,36 $\pm 0,70$	+++	2,62 $\pm 0,15$	+	4,90 $\pm 0,34$	+++	18,58 $\pm 0,58$	+++	123,69 $\pm 7,70$	+
7	5	25,8	1,51	58,45 $\pm 1,79$	-	157,98 $\pm 6,70$	-	12,59 $\pm 0,40$	+++	2,63 $\pm 0,16$	-	4,64 $\pm 0,22$	+++	16,85 $\pm 0,70$	+++	114,28 $\pm 7,16$	+++
10	5	28,9	1,67	57,04 $\pm 1,60$	-	150,31 $\pm 5,96$	-	13,26 $\pm 0,68$	+++	2,43 $\pm 0,09$	-	4,66 $\pm 0,16$	+++	14,43 $\pm 0,44$	-	119,60 $\pm 6,72$	+++
11	5	29,3	1,81	61,81 $\pm 0,88$	+++	176,14 $\pm 1,09$	+++	14,08 $\pm 0,59$	+++	2,32 $\pm 0,06$	-	4,94 $\pm 0,20$	+++	15,54 $\pm 0,54$	+	177,52 $\pm 5,88$	+++
12	5	27,0	1,47	54,49 $\pm 1,96$	-	156,48 $\pm 4,31$	-	12,23 $\pm 0,65$	-	2,22 $\pm 0,06$	+	4,77 $\pm 0,40$	+	15,28 $\pm 1,09$	-	150,72 $\pm 8,74$	-
13	5	27,5	1,53	55,76 $\pm 1,83$	-	172,39 $\pm 2,33$	+++	11,95 $\pm 0,53$	-	2,26 $\pm 0,16$	-	3,74 $\pm 0,24$	-	13,22 $\pm 0,51$	+	135,73 $\pm 18,2$	-

Tabelle

Wirkung von Methylcholanthren (3,4 mg/kg)
Gesamtgehalte der auf 25g Tiergewicht umgerechneten Leber

Kontrolle											
- 120		29,5	1,56	53,9±2,2	148,9±2,4	11,38±0,16	2,30±0,04	3,24±0,05	14,39±0,24	143,5±3,69	
Tage n Maus-		Leber-	Relat.	p<0,05	Protein	p<0,05	RNS	p<0,05	DNS	p<0,05	Nucl.-p<0,05
Gew.		L.-G.	n=120	n=120	n=120	n=120	n=120	n=120	n=120	n=120	Säuren n=120
		Gew.	10	10	10	10	10	10	10	10	10
6	5	27,8	1,61	57,7 +1,96	206,6 +9,98	14,18 +0,62	+++	2,62 +0,13	4,44 +0,16	15,20 +0,86	-
13	5	30,6	1,58	51,6 +1,6	148,5 +10,3	11,81 +0,50	-	2,14 +0,06	-	13,22 +0,55	-
20	5	31,4	1,61	51,5 +1,04	149,0 +16,4	11,63 +0,58	-	2,27 +0,09	3,54 +0,13	12,60 +0,95	-
27	5	32,5	1,57	49,3 +3,14	137,7 +7,67	11,34 +0,77	-	2,18 +0,15	5,23 +0,56	12,27 +0,98	-

T a b e l l e

Wirkung von Tyrosin(500 mg/kg) + Tryptophan(500 mg/kg)
Gesamtgehalte der auf 25 g Tiergewicht umgerechneten Leber

Kontrolle

- 120 29,5 1,58 53,9+2,2 148,9+2,4 11,38+0,16 2,30+0,04 3,94+0,05 14,39+0,24 143,5+3,69
Tage n Maus-Leber- Relat. p<0,05 Protein p<0,05 RNS p<0,05 DNS p<0,05 Nucl. p<0,05 Lipide p<0,05
gew. gew. L.-G. n=120 n=120 n=120 n=120 n=120 n=120 n=120 n=120 n=120 n=120

2	5	31,0	1,78	57,5 ±1,45	-	185,0 ±5,44	+++	12,38 ±0,81	-	2,55 ±0,20	-	4,96 ±0,20	+++	18,37 ±0,43	+++	1764 ±11,4	+++
3	5	34,9	1,92	56,6 ±0,86	-	193,2 ±12,2	+++	15,43 ±0,52	+++	2,16 ±0,10	-	4,12 ±0,12	-	17,14 ±0,50	+++	179,1 ±15,5	+++
6	5	28,7	1,35	46,7 ±2,1	-	157,5 ±5,06	-	11,0 ±0,57	-	2,24 ±0,16	-	3,80 ±0,52	-	15,69 ±0,80	-	135,2 ±9,8	-

T a b e l l e

Wirkung von Hydrocortison (2,0 mg/kg)

Gesamtgehalte der auf 25 g Tiergewicht umgerechneten Leber

Kontrolle:

-	120	29,5	1,58	53,9 ±2,2	148,9 ±2,4	11,38±0,16	2,3 ±0,04	3,94 ±0,05	14,39 ±0,24	143,5 ±3,69						
Tage n Maus- gew.																
Leber- gew.																
Relat.p<0,05 Le.-G. n=120																
Protein p<0,05 n=120																
RNS p<0,05 n=120																
DNS p<0,05 n=120																
Nucle- otide p<0,05 n=120																
Nucl.- Säuren p<0,05 n=120																
Lipide p<0,05 n=120																
3	5	23,9	1,29	64,26 ±1,82	+++ ++	156,90 ±8,87	-	13,26 ±0,67	+++ ++	2,35 ±0,10	4,26 ±0,22	-	16,28 ±0,80	+	129,76 ±12,2	-
4	5	26,6	1,82	68,23 ±2,53	+++ +++	178,83 ±6,43	+++ ++	13,69 ±0,71	+++ ++	2,35 ±0,20	5,03 ±0,29	+++ +++	17,00 ±0,67	+++ +++	158,58 ±13,6	-
6	5	29,6	1,84	72,53 ±0,90	+++ ++	157,38 ±20,43	-	13,94 ±0,58	+++ +++	2,40 ±0,05	5,64 ±0,24	+++ +++	17,50 ±0,96	+++ ++	173,16 ±24,3	-
7	5	28,1	1,55	65,55 ±2,54	+++ ++	186,48 ±14,44	++ +	12,35 ±0,30	-	2,51 ±0,10	4,40 ±0,18	++ +	18,02 ±1,22	+++ ++	152,75 ±4,10	-
10	5	25,9	1,41	64,88 ±2,52	+++ ++	169,82 ±14,78	-	11,72 ±0,84	-	2,47 ±0,12	4,45 ±0,36	-	16,41 ±0,92	+	120,09 ±13,80	-
11	5	24,8	1,26	61,36 ±1,13	+++ ++	134,60 ±6,04	+++ ++	12,12 ±0,38	-	2,97 ±0,35	4,31 ±0,18	-	17,01 ±1,04	++ +	121,50 ±13,52	-

T a b e l l e

Wirkung von Biotin (800 µg/kg)

Gesamtgehalte der auf 25 g Tiergewicht umgerechneten Leber

Kontrolle:

-	120	29,5	1,58	53,9	+2,2	148,9	+2,4	11,38	+0,16	2,3	+0,04	3,94	+0,05	14,39	+0,24	143,5	+3,69
Tage	n	Maus- gew.	Leber- gew.	Relat. L.-G.	p<0,05 n=120	Protein p<0,05 n=120	p<0,05 n=120	RNS p<0,05 n=120	p<0,05 n=120	DNS p<0,05 n=120	p<0,05 n=120	Nucle- otide p<0,05 n=120	p<0,05 n=120	Nucl.- Säuren p<0,05 n=120	p<0,05 n=120	Lipide p<0,05 n=120	p<0,05 n=120
2	5	30,6	1,92	62,9 +2,07	+++ ++	176,25 +6,56	+++ ++	14,08 +0,33	+++ ++	2,56 +0,07	+++ ++	4,64 +0,17	+++ ++	19,74 +2,03	+++ ++	173,51 +21,80	-
3	5	31,3	1,96	62,3 +1,86	+++ ++	169,85 +7,02	+++ ++	13,43 +0,45	+++ ++	2,58 +0,23	+++ ++	4,56 +0,28	+++ ++	18,01 +1,08	+++ ++	142,00 +8,08	-
4	5	32,9	1,86	56,2 +3,54	-	167,90 +8,22	+	13,90 +0,96	++	3,15 +0,22	+++ ++	4,53 +0,19	+++ ++	18,39 +0,93	+++ ++	173,51 +21,80	-
5	5	30,0	1,63	53,5 +2,21	-	182,85 +8,23	+++ ++	12,96 +0,56	+++ ++	2,67 +0,10	+	4,22 +0,36	-	17,73 +0,89	+++ ++	142,00 +8,08	-
6	5	30,7	1,70	55,25 +1,27	-	168,41 +5,75	+++ ++	15,35 +0,44	+++ ++	2,60 +0,19	-	3,76 +0,14	-	17,84 +0,64	+++ ++	164,23 +19,90	-

Literatur-Angaben

- (1) Brodie, B.B., Gillette, J.R., LaDu, B.N.
Ann. Rev. Biochem. 27, 427, (1958)
- (2) Miller, E.G., Miller, J.A.
J. Biol.chem., 185, 145, (1950)
- (3) Remmer, H.
 - a) Ciba Found. Sympos. on Enzymes and Drug Action
p 276 (1962 a)
 - b) Gemeinsame Tagung der Deutschen Gesellschaft für
Physiolog. Chemie und der Österreichischen Bioch.
Gesellschaft. Wien (26. - 29.9.1962)
 - c) Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Exp.Path.Pharmakologie,
235, 279, (1959a)
 - d) Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Exp.Path.Pharmakologie,
237, 296, (1959c)
- (4) Hoops, A.
Med. Inaugural-Diss., Marburg (1963)
- (5) Mommaerts, W.F.H.M.
Americ. J. Physiol., 182, 585, (1955)
- (6) Schmidt, G., Thannhauser, S.J.
J. biol. Chem., 161, 83-89, (1945)
- (7) Mejbaum, W.
Z. Physiol. Chem., 258, 117-120, (1939)
- (8) Dische, Z.
Mikrochem. 8, 4-32, (1930)
- (9) Schaude, G., Schmid, W., Siess, M.
unveröffentlicht
- (10) Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen 1955
- (11) Ther, L. "Grundlagen der exp. Arzneimittelforschung"
Wiss. Verlagsgesellschaft m.b.H., Stuttgart, 1965
- (12) Schaude, G., Schmid, W., Siess, M.
unveröffentlicht.
- (13) Siess, M., Stegmann, H.
Nr. 4 Virchows Archiv, 318, 534-574 (1950)
Preis, C.
Med. Inaugural-Diss., Marburg (1965)
- (14) Siehe (3a) und (3b)
- (15) Siehe (13)
- (16) Hogben, C., A., M., Tocco, D., J., Brodie, B.B.,
Schanker, L.S. Americ. J., 125, 275, (1959)

- (17) Siess, M.
Unveröffentlicht
- (18) Siess, M., Vogell, W.
Unveröffentlicht
- (19) Siess, M.
Unveröffentlicht、
- (20) Fouts, J.R., Rogers, L.A.
Americ. J., 147, 112, (1965)
- (21) Thal, H.
Med. Inaugural-Diss., Marburg (1965)

Herrn Dozent Dr. W. Kunz möchte ich für die Anregungen
und die freundliche Hilfe danken.

Herrn Prof. Dr. Dr. H. Heuser danke ich für die Über-
nahme des Correferates.

Lebenslauf

Am 19. Februar 1940 wurde ich, Klaus Otto Räker, als Sohn des Zahnarztes Dr. Otto Räker und seiner Frau Anni, geb. Rottmann in Lemgo/Lippe geboren.

1946 trat ich in Lemgo/Lippe in die Grundschule ein. Von Ostern 1950 bis 1959 besuchte ich das Engelbert-Kämpfer-Gymnasium in Lemgo und legte am 27. Februar 1959 die Reifeprüfung ab.

Nach fünf vorklinischen Semestern (SS 1959 - SS 1961) bestand ich an der Philipps-Universität Marburg/Lahn die zahnärztliche Vorprüfung. Die ersten beiden klinischen Semester belegte ich an der Universität zu Innsbruck und schloß mein Studium nach weiteren 3 Semestern in Marburg mit der Zahnärztlichen Prüfung am 15. Oktober 1964 ab.

Vom 1. November 1964 bis zum 15. August 1965 arbeitete ich an meiner Promotionsarbeit im Pharmakologischen Institut der Philipps-Universität Marburg/Lahn.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

Marburg: Braun-Falco, Gedigk, Dimroth, Hartmann, Hering, Heuser, Hornung, Janke, Korb, Kottmeyer, Löhr, Mahr, Niessing, Oksche, Petry, Rosemann, Schiff, Schmid, Seidel, Siegert, Siess, Vogt, Walcher

Innsbruck: Gabl, Günther, Hittmair, Huber, Konzett, Lang, Leubner, Neuner, Preissecker, Ruckenstein, Schinzel, Steiner

